Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. M. Eggstein

Einfluss der Nierenabschirmung auf den Schwund von ^{125}J–Insulin und $Na^{131}J$ beim röntgenbestrahlten Kaninchen.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Joachim Markus Hinderer
aus Schorndorf/Rems

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. M. Eggstein

Einfluss der Nierenabschirmung auf den Schwund von ^{125}J–Insulin und $Na^{131}J$ beim röntgenbestrahlten Kaninchen.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Joachim Markus Hinderer
aus Schorndorf/Rems

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Kallee
	(Professor Dr. M. Eggstein)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K. W. Peters

Gedruckt bei Fa. H.-J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A) Einleitung	1
B) Methodik	4
I) Radioaktiv markiertes Insulin	4
1.) Jodierungsmethode	4
2.) Abtrennung des markierten Insulins durch Gelfiltration	5
3.) Bestimmung der Ausbeute an markiertem Insulin	6
4.) Eigenschaften des markierten Insulins	6
5.) Aufbewahrung des markierten Insulins	9
II) Tierversuche	10
1.) Versuchstiere	10
2.) Versuchsaufbau	11
3.) Bestrahlung, Nierenabschirmung	11
4.) Versuchsablauf	12
5.) Auswertung der Messergebnisse	15
6.) Statistik	16
C) Ergebnisse	18
I) Schwund von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer Radioaktivität aus dem Blut	18
II) Urinausscheidung, Radioaktivitätsausscheidung mit dem Urin	20
III) Radioaktivitätsspeicherung in Organen	20
IV) Verhalten der Leukozytenzahl im Blut nach Bestrahlung	22

Seite

V) Leber- und Nierenhistologie nach Bestrahlung 22

D) Diskussion 23

E) Zusammenfassung 42

F) Tabellen und Abbildungen 44

G) Literaturverzeichnis 70

A) E I N L E I T U N G

Bei manchen Diabetikern entsteht eine Insulinresistenz durch immunologische Reaktionen. Bereits im Jahre 1924 erfolgte die erste Mitteilung einer Insulinresistenz durch FALTA. Erste direkte Bestimmungen von insulinneutralisierenden Antikörpern wurden von LOWELL (1942, 1944) und LERMAN (1944) durchgeführt. Insulinbindende Antikörper können kausal für das Phänomen der Insulinresistenz verantwortlich sein (PFEIFFER et al., 1969). In einer Vorstudie über die Mitbeteiligung Insulin-unspezifischer Gewebsreaktionen an der Entstehung einer Insulinresistenz hyperimmunisierten D'ADDABBO u. KALLEE (196o) Kaninchen gegen Albumin, Humanserum und Bence-Jones-Protein. Anschließend versuchten sie durch eine letale Röntgenbestrahlung das RES und ihm nahestehende Zellen auszuschalten, in denen solche immunologische Reaktionen hauptsächlich stattfinden.
Achtzehn bis vierundzwanzig Stunden nach subletalen oder letalen Strahlendosen war der Schwund der Gesamtradioaktivität aus dem Serum nach Injektion von ^{131}J-Insulin beträchtlich verlangsamt. Besonders hochgradig war dies bei hyperimmunisierten Tieren der Fall. Gleichzeitig änderte sich aber der Schwund der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren Radioaktivität nur wenig. Dafür boten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an: Entweder wurde das in den Zellen gespeicherte Insulin bei bestrahlten Kaninchen beschleunigt abgebaut, oder wurde die Eliminierung der TCA-löslichen Abbauprodukte durch die Niere verzögert. Nach neueren Untersuchungen (HOFMANN, 1979) werden zwar Insulinabbauprodukte nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung offenbar verzögert eliminiert, jedoch ist der Abbau des Insulins nicht beschleunigt, sondern ebenfalls verlangsamt. Es ist bisher noch nicht bekannt, welchen Einfluss die Ganzkörperbestrahlung auf die Metabolisierung des Insulins ausübt, und welche Rolle die Niere dabei spielt.

Akute und chronische Nierenschädigungen, erst recht eine Nephrektomie, können zu einer Verlangsamung des Insulinschwundes führen (ELGEE u. WILLIAMS, 1954; NARAHARA et al., 1958; PALMER u. BOLINGER, 1961; RICKETTS et al., 1963; WILDBERGER et al., 1963; SILVERS et al., 1969; CORVILAIN et al., 1971; SWENSON et al., 1971; FUSS et al., 1974). Zumindest bei der akuten Nierenschädigung ist dies nicht auf urämische Stoffwechselprodukte zurückzuführen. Nephrektomie soll die metabolische Clearance-Rate auf etwa 1/3 vermindern (SWENSON et al., 1971).

Nach Leberschädigungen oder Hepatektomie steigt die Insulinkonzentration im Blut, und der Abbau von Insulin ist verzögert (WILLIAMS et al., 1953; ELGEE u. WILLIAMS, 1954; WILDBERGER et al., 1963). Nach BRODAL et al. (1971) läßt sich dieser Effekt auch schon durch alleinige Blockade der Kupffer'-Zellen mit Tusche erzielen. Bei Leberschädigungen führten WILDBERGER et al. (1963) die längere Verweildauer von Insulin im Kreislauf auf eine geringere Menge oder verminderte Aktivität des Insulin-abbauenden Enzymsystems zurück.

Auch eine Bestrahlung ist in der Lage, die Aktivität bestimmter Enzymsysteme zu beeinflussen: Enzyme können durch Bestrahlung schon früh geschädigt werden (PATT u. BRUES, 195o), umgekehrt ist auch eine Aktivitätssteigerung möglich (OKADA u. KALLEE, 1956). Verschieden hohe Strahlendosen können bestimmte Enzymsysteme der Mäuseleber zu unterschiedlichen Zeitpunkten inhibieren, andererseits auch aktivieren (GHIZARI u. CULINA, 1973).

Die Reaktion der Niere auf Bestrahlung ist offenbar ebenfalls dosis- und zeitabhängig, wobei es zu einer Zunahme der Wasserdiurese, aber auch zur Abnahme derselben bis hin zur Urämie kommen kann (Lit. bei KLEIBEL, 1964). Bereits Bestrahlungen in einem Dosisbereich von etwa 1 ooo R können beim Kaninchen zu einer Rest-N-Erhöhung führen (SARRE u. MOSER, 1961).

Nachdem die bisherigen Untersuchungen mit Ganzkörperröntgenbestrahlung nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt

hatten, war es Ziel dieser Arbeit, die Auswirkung der Bestrahlung auf den Insulinkatabolismus in den Abbauorganen nochmals zu überprüfen. Insbesondere sollte der Einfluss der Niere auf den Insulinschwund aus dem Blut und die Ausscheidung von Insulinabbauprodukten nach Bestrahlung weiter geklärt werden.
Zu diesem Zweck wurde das Schwundverhalten von ^{125}J-Rinderinsulin im Blut von Kaninchen vor und nach Ganzkörperröntgenbestrahlung untersucht. Dabei war jedoch die Nierenregion durch Bleiabschirmung vor einer Strahleneinwirkung geschützt, während alle übrigen Organe im Bestrahlungsfeld lagen. Außerdem wurde der Schwund von Na^{131}J als Parameter für die Ausscheidungsfunktion der Niere beobachtet.
Damit sollten folgende Fragestellungen entschieden werden:

1. Kann eine Röntgenbestrahlung den Abbau von Insulin und die Ausscheidung von Jodid und Insulinabbauprodukten beeinflussen?

2. Baut ein bestrahlter Organismus Insulin beschleunigt oder verlangsamt ab?

3. Hat die Bestrahlung einen Einfluss auf die Verteilung von Na^{131}J und ^{125}J-Insulin zwischen Plasma und extravaskulärem Raum sowie auf die anschließende Aufnahme beider Substanzen in die Zellen?

4. Kommt es bereits 24 Stunden nach Bestrahlung zu morphologischen Veränderungen an Leber und Nieren?

B) METHODIK

I) Radioaktiv markiertes Insulin

1.) Jodierungsmethode

Die Jodierung erfolgte nach der Chloramin-T-Methode von HUNTER u. GREENWOOD (1962), modifiziert nach BERSON u. YALOW (1973).

Reagentien:

1oµl =	1mCi trägerfreies $Na^{125}J$ in NaOH-Lösung zur Jodierung, pH 8-11, 1oomCi/ml, 11-17 mCi/µg (Amersham/Buchler, Braunschweig)
1oµl	Na-Phosphat-Puffer, o,5 M, pH 7,5
1oµl	Insulinlösung: Kristallines Rinderinsulin, Farbwerke Hoechst; 1mg in 1ml o,oo5 M HCl
1oµl	Chloramin-T-Lösung: 62 mg Chloramin-T-Trihydrat, Merck Nr. 2426, in 1o ml o,o5 M Na-Phosphat-Puffer, pH 7,5
2oµl	Na-Pyrosulfit-Lösung: 48 mg Na-Pyrosulfit, Merck Nr. 6538, in 1o ml o,o5 M Na-Phosphat-Puffer, pH 7,5
3ooµl	Humanserum

Zu den vom Hersteller in einem konischen Glasgefäß gelieferten 1oµl $Na^{125}J$ wurden 1oµl Na-Phosphat-Puffer und 1oµl Insulinlösung pipettiert und sorgfältig vermischt. Die Jodierungsreaktion wurde durch Zugabe von 1oµl frisch angesetzter Chloramin-T-Lösung gestartet. Das überschüssige Oxidationsmittel wurde nach 1o sec mit 2oµl Pyrosulfit-Lösung reduziert, da nach mehr als 1o sec kein wesentlicher Anstieg der Ausbeute mehr zu erwarten ist. Außerdem tritt nach längeren Intervallen eine Schädigung des Hormons ein, und die Adsorption an die Wände des Glasgefäßes nimmt zu (BERSON u. YALOW, 1973). Um den adsorbierten Anteil möglichst gering zu halten, wurden ferner 3ooµl Humanserum hinzugefügt

und der gesamte Ansatz nochmals durchmischt. Das Humanserum diente außerdem der Verbesserung der Reindarstellung des markierten Insulins auf der Sephadex-Säule, da Hormonbruchstücke leicht an Serumproteine, besonders Albumin und a-Globuline gebunden werden (BERSON u. YALOW, 1973).

2.) Abtrennung des markierten Insulins durch Gelfiltration

Nach BERSON u. YALOW (1973) und OEFF (1954a) ist es notwendig, das markierte Hormon von überschüssigem Radiojodid und Hormonbruchstücken zu trennen. Für Peptidhormone mit einem Molekulargewicht von weniger als 1o ooo (Insulinmonomer: 6 ooo) eignet sich besonders Sephadex G 5o.
Daher wurde der Jodierungsansatz sofort auf eine mit Sephadex G 5o fine gefüllte Säule (1 cm x 8o cm) pipettiert. Als Elutionsmedium diente ein 1/15 M Na-K-Phosphat-Puffer (pH 7,4) mit Zusatz von o,25% Humanalbumin (Behringwerke) zur Desorption des Insulins und o,1% Na-Azid zur Vermeidung von Bakterienwachstum.
Das Eluat wurde in Fraktionen von je 1o Tropfen (= ca. o,5 ml) aufgefangen, und deren Radioaktivität in einem Bohrlochszintillationszähler (Frieseke & Hoepfner, Erlangen) gemessen. Die Messwerte der Fraktionen wurden graphisch dargestellt (Abb. 1).
Es ergaben sich wie bei YALOW u. BERSON (1973b) zwei Gipfel: Peak 1 (Fraktionen 39-46) stellt das von Serumproteinen und Hormonbruchstücken gereinigte markierte Hormon dar, das in der Papierelektrophorese die für Insulin charakteristischen Wanderungseigenschaften aufwies (vgl. Kap. "Methodik" I.,4b.). Peak 2 (Fraktionen 74-88) repräsentiert das nicht in die Reaktion eingegangene überschüssige Radiojodid.

Bei der Jodierung entstandene Hormonbruchstücke hätten dabei vor dem Insulin-Peak (großmolekulare Schädigungsprodukte), zwischen Insulin- und Jodid-Peak (A-Kette) und nach dem Jodid-Peak (kleinmolekulare Schädigungsprodukte) erscheinen

müssen (KERP u. STEINHILBER, 1967; FREYCHET et al., 1972; YALOW u. BERSON, 1973b; TERRIS u. STEINER, 1976). Tatsächlich fand sich bei Fraktion 6o-67 und 98 jeweils ein diskreter Peak, der im ersten Fall folglich der A-Kette, im zweiten Fall kleinmolekularen Spaltprodukten entsprechen dürfte.

3.) Bestimmung der Ausbeute an markiertem Insulin

Ausschließlich die im Insulin-Peak liegenden Fraktionen (4o-44) wurden zur Berechnung herangezogen. Außerdem wurde der Verlust an Radioaktivität durch Adsorption an Laborgeräte berücksichtigt, der trotz Desorptionsmaßnahmen (Zugabe von Humanserum zum Jodierungsansatz und Humanalbumin zum Elutionsmedium) immer noch ca. 1o% betrug.
Unter Beachtung dieser Gesichtspunkte ergab sich eine Ausbeute an Insulin-gebundener Radioaktivität von schätzungsweise 17%.

4.) Eigenschaften des markierten Insulins

a.) Nuklearchemische Eigenschaften.

Das für die Tierversuche verwendete ^{125}J-Insulin entstammte einer Mischung aus den Fraktionen 4o-44 und hatte am Herstellungstag eine durchschnittliche spezifische Aktivität von schätzungsweise 15 mCi/mg. Bei einer vom Hersteller angegebenen spezifischen Aktivität des bei der Jodierung verwendeten Na^{125}J von 11-17 mCi/µg Jodid ergibt sich ein Jodgehalt des markierten Insulins von o,o9 - o,15 g%. Dies bedeutet, daß ein Molekül Insulin (MG: 6 ooo) ungefähr o,o43 bis o,o67 Atome Jod enthielt, oder anders ausgedrückt, daß durchschnittlich jedes 23. bis 15. Insulinmolekül mit einem Atom Jod signiert war.

Durch Überjodierung können markierte Hormone entstehen, deren Eigenschaften, insbesondere hinsichtlich der Immunoreaktivität und des biologischen Abbaus nicht mehr denen der nativen Hormone entsprechen. Außerdem besteht die Gefahr der Zerstörung bei der Jodierungsprozedur mit Auftreten von markierten Fragmenten oder freiem Radiojodid (GARRAT, 1964; KALLEE, 1969; IZZO et al., 1972; BERSON u. YALOW, 1973). Daher darf ein Protein nicht mit mehr als einem Fremdatom pro Molekül signiert werden. Aus statistischen Erwägungen über die ungleichmäßige Verteilung von Jod auf die vier Tyrosylgruppen des Insulins ist es sicherheitshalber sogar ratsam, höchstens nur jedes 1o. bis 2o. Insulinmolekül mit einem Radiojodatom zu etikettieren, wenn ein Jodgehalt von o,1 bis o,2 g% nicht überschritten werden soll. Bei "trägerfreiem" ^{125}J entspricht der obere Grenzwert etwa 2 bis 35 mCi/mg Insulin (KALLEE, 1969). Ein so mild jodiertes Insulin kann als brauchbarer biologischer Tracer für das natürliche Hormon angesehen werden (GARRAT, 1964), da es sich im Organismus in Hinsicht auf Verteilung und Abbau wie natives Insulin verhält (ELGEE u. WILLIAMS, 1955). Bei einem Jodierungsgrad von weniger als einem Atom Jod pro Molekül erfolgt der Abbau rasch und vollständig (IZZO et al., 1972). Höhere Jodierung dagegen führt zu verstärkter intrazellulärer Bindung und zu verlangsamtem Abbau (LEE, 1959). Dagegen fanden ARQUILLA et al. (1968), daß selbst eine leichte Jodierung von Insulin zu signifikanten Veränderungen in den biologischen, immunologischen und elektrophoretischen Eigenschaften des Moleküls führt.
Nach SODOYEZ et al. (1975) waren jedoch nur die Abbauenzyme der Leber in der Lage, ein mit 378 mCi/mg jodiertes ^{125}J-Insulin vom nativen Hormon zu unterscheiden.
Solche Veränderungen sind bei Markierung mit ^{131}J stärker ausgeprägt als mit ^{125}J (OOMS et al., 1968b), welches bei den vorliegenden Versuchen verwendet wurde.
Das hier verwendete ^{125}J-Insulin entsprach also den oben beschriebenen Anforderungen. Durch Verwendung der gleichen

^{125}J-Insulin-Charge im Kontroll- und Bestrahlungsversuch lagen vergleichbare Versuchsbedingungen vor.

b.) Papierelektrophoretische Eigenschaften:

Zur Untersuchung der elektrophoretischen Beweglichkeit des markierten Insulins wurden Papierelektrophoresen in einer Apparatur der Fa. LKB, Stockholm (Type Nr. 329o B) durchgeführt unter Verwendung von Veronal-Na-Acetat-Puffer (pH 8,6; Ionenstärke μ = o,1) und zwei 4o mm breiten Papierstreifen (Macherey, Nagel & Co., Düren, Nr. 124). Auf beiden Streifen wurden jeweils 1oo µl der aus der Säule eluierten Flüssigkeit aufgetragen. Dies entspricht einer Auftragsmenge von ca. o,37 µg ^{125}J-Insulin und 25o µg Humanalbumin. Auf einem Streifen wurden zusätzlich noch 3o µl (entsprechend 54 µg) nichtradioaktives autologes Trägerinsulin (Altinsulin vom Rind, Fa. Hoechst, o,18 %ige Lösung) aufgetragen. Die Laufzeit betrug 13 h bei 11o V. Anschliessend wurden - mit Ausnahme der Abb. 2 und 3 - beide Streifen der Länge nach halbiert und jeweils eine Hälfte mit Amidoschwarz 1oB in Methanol-Eisessig gefärbt, die andere Hälfte in einer Röntgenkassette ca. 14 Tage lang der Selbstbelichtung überlassen.
Wie die Abb. 2 zeigt, bleibt das markierte Insulin in Abwesenheit von autologem Trägerinsulin an der Auftragstelle liegen, während Humanalbumin zur Anode wandert. Durch Zugabe von nichtradioaktivem Trägerinsulin im Überschuß (Abb. 3) wird der größte Teil des markierten Insulins mobilisiert und wandert bis in Höhe der Albuminbande.

Vorsichtig spurenjodiertes Insulin zeigt dieselbe papierelektrophoretische Beweglichkeit wie das nichtradioaktive Hormon (KALLEE, 1952; WILLIAMS et al., 1953), während Jodmarkierte Fragmente und freies Radiojodid davon abweichende Wanderungseigenschaften aufweisen (OEFF, 1954b; YALOW u. BERSON 1957; IZZO et al., 1972; YALOW u. BERSON 1973a). Mit Hilfe von Elektrophoreseexperimenten können also Insu-

linspaltprodukte aufgedeckt (JØRGENSEN, 1966) und intaktes Insulin nachgewiesen werden (KALLEE, 1952, 1954 a u. b, 1967).

KALLEE (1952) beschrieb eine sehr empfindliche papierelektrophoretische Nachweismethode, mit der selbst geringste Insulinmengen qualitativ nachgewiesen werden können. Sehr kleine Mengen von radiojodiertem Insulin (weniger als 3 µg) bleiben auch in Gegenwart eines großen Überschusses an Serumproteinen in der Nähe der Auftragstelle adsorbiert. Erst nach Zusatz größerer Mengen von Trägerinsulin wird es desorbiert und wandert mit seiner Eigenbeweglichkeit im Albumin- bis a_2-Globulinbereich (KALLEE, 1954a). Diese Adsorption ist vergleichbar mit einer immunologischen Spezifität (KALLEE, 1967). Wenn anstelle von Serum Humanalbumin aufgetragen wird, weist radiojodiertes Insulin die annähernde Beweglichkeit von Humanalbumin auf (KALLEE, 1952). Mit dieser Nachweismethode konnte das Material aus Peak 1 als intaktes ^{125}J-Insulin identifiziert werden.

5.) Aufbewahrung des markierten Insulins

Die oben (vgl. Kap. "Methodik" I., 2. und 3.) beschriebene ^{125}J-Insulinlösung wurde unmittelbar nach ihrer Herstellung in Portionen zu je 25o µl aufgeteilt und in Kunststoffröhrchen pipettiert. Durch Verdünnung mit jeweils 2 ml Kaninchenserum sollte die Selbstbestrahlung und die Adsorption an die Gefäßwand während der Lagerung möglichst gering gehalten werden. Die Röhrchen wurden bis zur Verwendung bei ca. -2o°C über höchstens 14 Tage gelagert. Jede Portion enthielt also schätzungsweise 1 µg (≙ 25 mI.E.) reines ^{125}J-Insulin mit einer Gesamtradioaktivität von 14,1 µCi am Herstellungstag. Nach STEIN u. GROSS (1959) entspricht dies einer Tracerdosis.

Zur Herstellung eines Standards für die Serumradioaktivitätsmessungen wurden zu 1oo ml Rinderserum 25o µl ^{125}J-Insulinlösung der gesammelten Fraktionen 4o bis 44 pipettiert.

Auch spurenjodierte Proteine können nach der Radiojodierung einer Schädigung durch Selbstbestrahlung während der Lagerung ausgesetzt sein. Strahlengeschädigtes ^{125}J-Insulin schwindet langsamer aus der Blutbahn als intaktes Insulin (Lit. bei KALLEE, 1969).
KERP u. STEINHILBER (1967) und RAGHURAMULU u. RAO (1972) fanden übereinstimmend, daß mit zunehmender spezifischer Aktivität des markierten Insulins und Lagerungsdauer immer mehr groß- und kleinmolekulare Strahlenschädigungsprodukte entstehen, die sich dann durch Gelfiltration abtrennen lassen, während gleichzeitig das intakte Insulin abnimmt. Dieser Vorgang spielt jedoch erst bei mehr als 15- tägiger Lagerung eine nennenswerte Rolle (RAGHURAMULU u. RAO, 1972). Andererseits sollen nach JØRGENSEN (1966) selbst nach 2- monatiger Lagerung bei -25°C unter Albuminzusatz noch ca. 95 bis 1oo % als reines ^{125}J-Insulin (1o mCi/mg) vorliegen.
^{125}J-Insulin behält seine biologische Aktivität am besten, wenn es in einer Konzentration von weniger als o,2 µg/ml, bei -2o°C, in Boratpuffer (pH 8,6), unter Zugabe von 1% Serumalbumin aufbewahrt wird (VAN ORDEN, 1972).
Das bei den Tierversuchen verwendete ^{125}J-Insulin wurde aber unter annähernd optimalen Bedingungen gelagert.

II) Tierversuche

1.) Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 12 männlichen Kaninchen (Tier Nr. I-XII) durchgeführt, die zwischen 3 4oo und 4 8oo g wogen. Das durchschnittliche Tiergewicht betrug 4 2oo g. Nach COSTINER et al. (1975) metabolisiert die Leber von männlichen Tieren Insulin rascher und intensiver als die von weiblichen. Da bei größeren Tieren häufiger kleine Blutmengen ohne Beeinträchtigung des Stoffwechsels entnommen werden können als bei Kleintieren, kann der Akti-

vitätsabfall im Blut am selben Tier über längere Zeit verfolgt werden (OEFF, 1954b). Daher wurden Kaninchen als Versuchstiere gewählt.

2.) Versuchsaufbau

Die Tierversuche gliedern sich in Versuche vor Bestrahlung (Kontrollversuch = V1) und Versuche nach Bestrahlung (Bestrahlungsversuch = V2). Diese wurden im Abstand von ca. 8 Tagen nach den Kontrollversuchen und 24 h nach der Röntgenbestrahlung bei jeweils denselben Tieren wie im Kontrollversuch durchgeführt. Im Kontroll- und im Bestrahlungsversuch waren die Versuchsbedingungen soweit wie möglich identisch. Bei beiden Versuchen wurde stets Insulin derselben Charge verwendet.
Um durch Strahlendenaturierung des Insulins bedingte Veränderungen der Ergebnisse rechtzeitig zu erkennen, diente parallel zu jedem Bestrahlungsversuch ein Kontrollversuch mit einem anderen Kaninchen. Der Bestrahlungsversuch wurde frühestens acht Tage nach Beendigung des Kontrollversuchs durchgeführt, damit sich keine Radioaktivität mehr in den Tieren befand. Dies wurde durch Entnahme einer Blutprobe und orientierende Ganzkörpermessung vor Beginn des Bestrahlungsversuchs bei jedem Tier überprüft. Dabei konnte in keinem Fall in Blut und Geweben eine nennenswerte Radioaktivität festgestellt werden.

3.) Bestrahlung, Nierenabschirmung

Die Bestrahlung erfolgte sieben Tage nach Beendigung des Kontrollversuchs und ca. 24 Stunden vor erneuter Gabe von ^{125}J-Insulin.
Dazu wurde jedes Tier in einer Holzkiste ruhiggestellt, die mit einer Vorrichtung für die Nierenabschirmung versehen war (Abb. 4). Diese bestand aus einem verstellbaren

Stativ, an dem ein quaderförmiger Bleiklotz (9,5 cm x 8,o cm x 6,5 cm) aufgehängt war, der ca. 93,75 % der auf ihn auftreffenden Strahlung absorbierte. Die Strahlenbelastung im Nierenbereich betrug so nur noch etwa 6,25 % des Ausgangwertes. Die Lokalisation der Nieren wurde durch Palpation bestimmt, und der Bleiklotz entsprechend justiert.
Die Bestrahlung erfolgte mit einem Linearbeschleuniger (Philips Linac, 8-MV-Röntgen). Dabei betrug die Dosis für jedes Kaninchen 7oo R (Feldgröße 29o mm x 29o mm, Focushaut-Abstand 13o cm) bei einer Bestrahlungsdauer von ca. 3,1 min. Unmittelbar vor sowie am 2., 4., 6. und 9. Tag nach Bestrahlung wurde bei einigen Tieren die Leukozytenzahl in einer Neubauer-Zählkammer bestimmt und in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen (Abb. 5).

4.) Versuchsablauf

Alle Versuchstiere erhielten am 4. und 2. Tag vor dem Versuch je o,5 ml nichtradioaktive KJ-Lösung (2%ig) injiziert, um die Speicherung von Radiojodid in der Schilddrüse zu verhindern. Unmittelbar vor dem eigentlichen Experiment wurde nochmals 1 ml einer 2%igen nichtradioaktiven KJ-Lösung nachinjiziert.

a.) Injektion von ^{125}J-Insulin und Na^{131}J:

Kurz vor Versuchsbeginn wurden die ^{125}J-Insulinportionen in den Kunststoffröhrchen bei Zimmertemperatur aufgetaut. 2o µl Na^{131}J (Behring-Werke, Marburg, Kat.-Nr. 1oo1, 1,83 mCi/ml, 5 - 2o Ci^{131}J/mgJ) wurden durch Zugabe von 4o µl 2 %iger KJ-Lösung so verdünnt, daß 2o µl Lösung am Herstellungstag eine Radioaktivität von 12,2 µCi aufwiesen. Wegen der kurzen physikalischen HWZ des^{131}J (8,o4 Tage) mußte eine identische Lösung nach jeweils 4 Tagen neu hergestellt werden. Die 2o µl Na^{131}J-Lösung wurden simultan mit der ^{125}J-Insulin-Lösung den Tieren in eine Ohrrandvene injiziert.

Jedes Kaninchen erhielt somit in 2,27 ml Injektionslösung:

250 µl ^{125}J-Insulinlösung (1 µg = 25 mIE) mit einer Radioaktivität von 12,0 bis 14,1 µCi in

2 000 µl Kaninchenserum

20 µl $Na^{131}J$-Lösung (8,5 bis 12,2 µCi)

b.) Entnahme der Blut- und Urinproben:

Zur Probenentnahme wurden die Kaninchen in einer modifizierten Versuchskiste gelagert, die neben der Ruhigstellung der Tiere auch die Möglichkeit einer gesonderten Sammlung von Spontanurin und Faeces bot.
Aus der Randvene des kontralateralen Ohres wurden etwa 10, 30, 60, 90 und 120 min. nach Injektion jeweils ca. 2 ml Blut über eine Verweilkanüle (Zusatzgerät Säugling H, Pfrimmer, Erlangen) entnommen; diese wurde durch Spülung mit einer stark verdünnten NaCl-Heparinlösung (Vetren^{R}, Promonta, Hamburg, 200 I.E. pro ml) über den Entnahmezeitraum durchgängig gehalten. Heparin führt nicht zu einer Veränderung der endogenen Insulinsekretion, wie SCHIFF et al. (1971) bei Austauschtransfusionen mit heparinisiertem Blut zeigen konnten.
Der während einer Sammelperiode von ca. 3 1/2 Stunden nach Injektion spontan gelassene Urin wurde in einem Gefäß am Boden des Versuchskäfigs aufgefangen.

c.) Entnahme der Organproben im Bestrahlungsversuch:

Im Bestrahlungsversuch wurden neben Blut- und Urinproben zusätzlich Organproben entnommen. Dazu wurden die Tiere ca. 3 1/2 h nach Injektion durch Genickschlag getötet, entblutet und anschließend seziert. Leber, Nieren, Milz und Schilddrüsenregion wurden herauspräpariert und der durch Punktion der Harnblase gewonnene Urin dem Sammelurin zugefügt. Außerdem wurde die Gallenblase durch Punktion entleert. Das Gewicht der Organe (außer Schilddrüse)

und die Urinmenge wurden bestimmt (vgl. Tab. 6, 7 - 1o), Proben für die Radioaktivitätsmessung entnommen und histologische Präparate von Leber und Niere angefertigt. Die Proben für die Radioaktivitätsmessung wogen bei Leber und Niere jeweils ca. 2 g, die Milz wurde wegen ihres geringen Gewichts (ca. 1,4 g) in toto verwendet, ebenso die Schilddrüse. Bei dieser wurde auf eine Gewichtsbestimmung verzichtet, da das anhängende Bindegewebe nicht vollständig abpräpariert werden konnte und bei der Kleinheit des Organs eine zu große Fehlerquelle dargestellt hätte.

d.) Aufarbeitung der Blut-, Urin- und Organproben, Radioaktivitätsmessung:

Die Blutproben wurden bei 2 5oo U/min (= 1 75o g) über 5 min. zentrifugiert, jeweils 5oo µl Serum abpipettiert und die Radioaktivität im ^{125}J- und ^{131}J-Kanal gemessen. Da es bei Hämolyse zu einem beschleunigten Insulinabbau kommt (CANTRELL et al., 1972), wurde nur nichthämolytisches Serum verwendet.
Nach Ausfällung der Serumproteine mit dem gleichen Volumen 1o %iger TCA und zweimaligem Waschen mit je 5 ml 5 %iger TCA wurde die Radioaktivität des proteingebundenen ^{125}J bestimmt. Zur Messung der Urin-Radioaktivitäten wurden jeweils 5oo µl des Sammelurins verwendet. Die Messgeometrie aller Proben war konstant.
Die in Spritze, Kanüle und Mischgefäß verbliebene und somit nicht injizierte Radioaktivität wurde ebenfalls gemessen. Als Meßgerät diente ein Szintillationsbohrlochzähler mit Probenwechsler (Frieseke & Höpfner, Erlangen) in Verbinddung mit einem Combitron^{R}-Rechner (Diehl, Nürnberg). Um den statistischen Fehler bei der Radioaktivitätsmessung möglichst klein zu halten, wurde die Aktivität jeder Probe 1o min. lang gemessen. Der physikalische Aktivitätsabfall brauchte nicht berücksichtigt zu werden, da die Aktivität der Proben auf Standards bezogen wurde.

Die Standardlösungen enthielten in je 1oo ml Rinderserum die gleiche Radioaktivität an ^{125}J-Insulin oder Na^{131}J, die den Kaninchen injiziert worden war. Das Rinderserum sollte die Wandadsorption der Aktivität verringern. Von diesen Standardlösungen kamen jeweils 5oo µl zur Messung. Nach jeder zehnten Probe wurden die Standards neu gemessen.

5.) Auswertung der Messergebnisse

Die Auswertung der Messwerte im ^{131}J- und ^{125}J-Kanal erfolgte für Serum-, TCA-Präzipitat-, Urin- und Organproben in analoger Weise:
Zunächst wurde bei sämtlichen Werten der Nulleffekt berücksichtigt. Da der Messwert im ^{125}J-Kanal durch Einstreuimpulse aus dem ^{131}J-Kanal verfälscht wird, mußte der Einstreufaktor k bestimmt werden.

$$k = \frac{\text{Impulse des } ^{131}\text{J-Standards/min im } ^{125}\text{J-Kanal}}{\text{Impulse des } ^{131}\text{J-Standards/min im } ^{131}\text{J-Kanal}}$$

Unter Berücksichtigung der in Spritze, Kanüle und Mischgefäß verbliebenen Radioaktivität wurden die Nettoimpulse pro Minute in 1oo ml Standard für beide Standards berechnet. Diese Werte wurden gleich 1oo % gesetzt und entsprachen der jedem Tier tatsächlich verabreichten Radioaktivität. Die Messwerte der Serumproben für die Na^{131}J-Radioaktivität im ^{131}J-Kanal und für die Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbare Radioaktivität im ^{125}J-Kanal (nach Korrektur mit dem Einstreufaktor k) wurden jeweils auf 1oo ml Serum bezogen und in Prozent des zugehörigen Standards, also in Prozent der verabreichten Dosis pro 1oo ml ausgedrückt. Nach derselben Methode wurden die Messwerte der Urinproben im ^{131}J- und ^{125}J- Kanal auf die während der Sammelperiode von 3 1/2 h von jedem einzelnen Tier ausgeschiedenen Gesamturinmenge bezogen und ebenfalls in Prozent des zugehörigen

Standards (= Prozent der verabreichten Dosis pro 1oo ml) ausgedrückt.
Die in einem Gramm Leber, Niere oder Milz sowie in den Gesamtorganen enthaltene ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität errechnete sich in analoger Weise und wurde ebenfalls auf die verabreichte Dosis Na^{131}J und ^{125}J-Insulin bezogen.
Bei der Schilddrüse waren nur Angaben über die im Gesamtorgan enthaltene Radioaktivität möglich, da ihr Gewicht aus den oben genannten Gründen nicht exakt bestimmt werden konnte.
Für die graphische Bestimmung der Halbwertszeiten von Na^{131}J-, Gesamtserum- ^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität wurde jeweils die Radioaktivität der 1o min nach der Injektion von Na^{131}J und ^{125}J-Insulin gewonnenen Probe (= Probe 1) als Ausgangswert gleich 1oo % gesetzt (Tab.5b). Die übrigen Probenwerte (= Proben 2 - 5) wurden in Abhängigkeit davon in Abb. 7 - 9 graphisch dargestellt.
Die sich daraus ergebenden Schwundkurven bestehen aus zwei Komponenten: Einem anfänglichen gekrümmten Kurventeil und einem anschließenden, weniger rasch abfallenden geraden Teil. Aus dem geraden Teil läßt sich die Halbwertszeit der langsamen Schwundkomponente a_1 graphisch bestimmen. Nach Extrapolation der Geraden a_1 (Abb. 7 - 9) zur Ordinate wurden die extrapolierten Werte von den korrespondierenden Originalmesswerten des gekrümmten Kurventeils subtrahiert. Aus den Differenzwerten resultierte die Gerade a_2, aus welcher sich die Halbwertszeit der schnellen Schwundkomponente a_2 ergab (TAPLIN et al., 1956).

6.) Statistik

Der statistische Vergleich der Schwundhalbwertszeiten von Na^{131}J-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität bei zwölf Kaninchen (n = 12) erfolgte nach dem t - Test für gepaarte, normalverteilte Stichproben (WALTER, 1975).

Nach demselben Verfahren wurden korrespondierende Werte des Kontroll- und Bestrahlungsversuchs jeweils beim gleichen Tier miteinander verglichen. Dazu wurden die Differenzen zwischen den beiden Beobachtungen des gleichen Stichprobenpaares gebildet und mit x_i (i = 1,...., n) bezeichnet. Als Prüfmass diente:

$$t = \frac{\bar{x}}{s}\sqrt{n}$$

$\bar{x}$ ist hierbei das arithmetische Mittel der Werte x_i, s die zugehörige Standardabweichung. n = Anzahl der Stichprobenpaare.
t folgt einer t - Verteilung mit n - 1 Freiheitsgraden.
Die vorhandenen Unterschiede wurden in Form von Überschreitungswahrscheinlichkeiten (p) angegeben.
Auf dieselbe Weise wurden die Urinmesswerte von sieben Kaninchen (n = 7) im Kontroll- und Bestrahlungsversuch miteinander verglichen. Bei den Organproben erübrigte sich eine statistische Auswertung, da eine Organentnahme bei den Tieren nur nach dem Bestrahlungsversuch möglich war.

C) E R G E B N I S S E

I) Schwund von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität aus dem Blut von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung

1.) Schwund in den ersten 1o min nach Injektion

Die Schwundkurven von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität im Kontroll- und Bestrahlungsversuch bestanden aus 3 Komponenten:
Innerhalb der ersten 1O min nach Injektion zeigte sich ein steiler Abfall auf etwa 10% der verabreichten Dosis/dl Serum im Falle des $Na^{131}J$ und auf ca. 20% bei Gesamtserum- ^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität. Der entsprechende Wert für die TCA-fällbare Radioaktivität lag geringfügig unter dem der Gesamtserum-Radioaktivität. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch. (Vgl. Tab. 5a und Abb. 9)

Daran schloß sich ein leicht gekrümmter Kurvenanteil an (schnelle Komponente a_2), der schließlich in eine Gerade überging (langsame Komponente a_1).
(Vgl. Tab. 5a u. b und Abb. 6 - 9)

2.) Schnelle Schwundkomponente a_2

Die durchschnittliche Halbwertszeit (HWZ) der schnellen Schwundkomponente der $Na^{131}J$-Radioaktivität war mit 8,4 min im Kontrollversuch und 7,2 min im Bestrahlungsversuch signifikant ($p = o,o1$) kürzer als die der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität mit 11,8 min im Kontroll- und 11,5 min im Bestrahlungsversuch. Die TCA-fällbare ^{125}J-Insulin-Radioaktivität hatte eine HWZ von 12,5 und 12,1 min. In beiden Versuchsgruppen schwand jedoch die ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität nicht signifikant anders als die TCA-fällbare Radioaktivität. Beim Vergleich zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch ergaben sich für den schnellen Schwund

der drei Radioaktivitäten keine signifikanten Unterschiede. (Vgl. Tab. 2 und Abb. 6 - 8, 12)

3.) Langsame Schwundkomponente a_1

Die durchschnittlichen Halbwertszeiten der langsamen Komponente a_1 des Schwundes von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer Radioaktivität unterschieden sich signifikant ($p = o,o1$) voneinander:
Im Kontrollversuch schwand die ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität mit einer HWZ von durchschnittlich 2o2 min um den Faktor 1,25 langsamer als die $Na^{131}J$-Radioaktivität mit 162 min und um den Faktor 2,33 langsamer als die TCA-fällbare Radioaktivität mit 86 min. Das Schwundverhältnis zwischen TCA-fällbarer ^{125}J-Insulin- und $Na^{131}J$-Radioaktivität betrug o,53. ^{125}J-Insulin schwand also aus der Blutbahn doppelt so schnell wie das hieraus freigesetzte ^{125}Jodid.
Auch im Bestrahlungsversuch schwand die ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität am langsamsten (HWZ = 223 min), gefolgt von der $Na^{131}J$-Radioaktivität (HWZ = 185 min) und der TCA-fällbaren Radioaktivität (HWZ = 1o5 min), wobei das Schwundverhältnis zwischen ^{125}J-Gesamtserum-und $Na^{131}J$-Radioaktivität hier 1,21, zwischen ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Insulin-Radioaktivität 2,12 und zwischen TCA-fällbarer ^{125}J-Insulin- und $Na^{131}J$-Radioaktivität o,57 betrug.
Nach Bestrahlung schwanden demnach nur die ^{125}J-Gesamtserum- und die TCA-fällbare Radioaktivität signifikant ($p = o,o1$) langsamer aus dem Blut: Dabei stieg die durchschnittliche HWZ der langsamen Komponente des Schwundes der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität von 2o2 min um den Faktor 1,1 auf 223 min und die der TCA-fällbaren Radioaktivität von 86 min um den Faktor 1,21 auf 1o5 min an. Dagegen erhöhte sich zwar die entsprechende HWZ des Schwundes von $Na^{131}J$ von durchschnittlich 162 min im Kon-

trollversuch um den Faktor 1,14 auf 185 min im Bestrahlungsversuch, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
Bezieht man die durchschnittlichen Halbwertszeiten des Schwundes der ^{125}J-Gesamtserum- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Bestrahlungsveruch auf die entsprechende HWZ der Na^{131}J-Radioaktivität im Kontrollversuch, so ergibt sich ein Schwundverhältnis von 1,38 und o,65.
(Vgl. Tab. 1 und Abb. 6 - 8, 1o, 11)

II) Urinausscheidung und darin enthaltene Radioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch bei 7 Kaninchen

Während der Urinsammelperiode von ca. 3 1/2 h nach Injektion von Na^{131}J und ^{125}J-Insulin betrug die Ausscheidung im Kontrollversuch durchschnittlich 5o,8 ml Urin.
Nach Bestrahlung lag der Wert zwar niedriger und betrug nur noch 42,5 ml, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p = o,o5).
Ähnlich verhielten sich die mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivitäten: Die ^{131}Jodid-Radioaktivität fiel von 57,2 % der verabreichten Dosis im Kontrollversuch auf 44,8% im Bestrahlungsversuch ab. Bei der ^{125}J-Gesamtradioaktivität betrug der Wert vor Bestrahlung 7o,5 % gegenüber 55,7 % der verabreichten Dosis nach Bestrahlung. Auch hier waren die Unterschiede zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch statistisch nicht signifikant (p = o,o5).
(Vgl. Tab. 6 und Abb. 13)

III) Speicherung von ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität in Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 1o Kaninchen nach Bestrahlung.

Ca. 3 1/2 h nach Injektion von Na^{131}J befanden sich 2,38 % der verabreichten Dosis in der Leber. Die Nieren enthielten

nur 1,39 % der verabreichten Dosis, dies entspricht 58 % des Leberwertes. Der geringste Anteil der injizierten Radioaktivität fand sich in der mit KJ blockierten Schilddrüse (o,74 %) und in der Milz (o.o34 %). Die Milz enthielt also nur 1,4 % der in der Leber gespeicherten Radioaktivität.
Ein ganz anderes Bild ergibt sich bei der Betrachtung der pro Gramm Organ gespeicherten Radioaktivität: Hier lag der Wert für die Niere mit o,o65 % der verabreichten Dosis um den Faktor 2,71 höher als der Leberwert mit o,o24 %. Die Milz dagegen enthielt mit o,o24 % der verabreichten Dosis gleich viel Radioaktivität pro Gramm wie die Leber.

Auch nach Injektion von ^{125}J-Insulin (ca. 3 1/2 h p.i.) speicherte die gesamte Leber mit 6,4 % der verabreichten Dosis am meisten Radioaktivität, gefolgt von den Nieren (1,9 %), Schilddrüse (1,3 %) und Milz (o,o9). Dabei entspricht der Wert für die Nieren nur 3o % und für die Milz nur 1,4 % der Leber-Radioaktivität.
Bei der Betrachtung der spezifischen Radioaktivität, zeigten sich auch hier wieder ganz andere Ergebnisse: Das Lebergewebe wies dabei mit o,o64 % der verabreichten Dosis am wenigsten Radioaktivitätsspeicherung auf, die Milz lag mit o,o65 % in der gleichen Größenordnung, die Niere enthielt pro Gramm am meisten Radioaktivität (o,o9 %) und speicherte damit anderthalb mal mehr als das Lebergewebe.

Leber, Niere und Milz reicherten die vom ^{125}J-Insulin stammende Radioaktivität deutlich stärker an als die Na^{131}J-Radioaktivität. Das Verhältnis der Radioaktivitäten von ^{125}J zu ^{131}J war pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan identisch und betrug für die Leber 2,68, für die Niere 1,39 und für die Milz 2,7.
(Vgl. Tab. 7 - 1o und Abb. 14)
In der Gallenblase der Tiere befanden sich zum Punktionszeitpunkt (3 1/2 h p.i.) durchschnittlich 1,2 ml Galle,

die pro Milliliter etwa o,19 % der verabreichten Dosis an ^{131}J- und o,25 % an ^{125}J-Radioaktivität enthielt.

IV) Verhalten der Leukozytenzahl im Blut nach Bestrahlung beim Kaninchen

Die Leukozytenzahl betrug bei den untersuchten Kaninchen etwa 11 5oo/µl. Wie Abb. 5 zeigt, fiel sie unmittelbar nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (außer Nieren) mit einer Dosis von 7oo R stark ab und stellte sich nach durchschnittlich 4 Tagen auf ca. 11 % des Ausgangswertes ein. Dieser Wert blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (9 Tage nach Bestrahlung) annähernd konstant.

V) Histologische Untersuchung von Leber und Niere nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit Nierenabschirmung

Bei der histologischen Untersuchung der Organpräparate mit Routinemethoden (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Lichtmikroskop) ließen sich keinerlei pathologische Veränderungen an den Organen nachweisen, die als Strahlenfolge hätten gedeutet werden können. Interessanterweise galt dies nicht nur für die Nieren, deren Strahlenexposition infolge Bleiabschirmung nur gering war, sondern auch für die nicht abgedeckte Leber.

D) D I S K U S S I O N

Eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung von Kaninchen mit 7oo R entspricht etwa einer Dosis, bei der durchschnittlich 5o % der Tiere innerhalb von 3o Tagen sterben (PATT u. BRUES, 195o). Allerdings waren im vorliegenden Fall die Nieren abgeschirmt. Die tatsächliche Überlebenszeit der Tiere konnte nicht überprüft werden, weil sie unter Rücksicht auf den Tierschutz nach Bestrahlung vorzeitig getötet wurden. Jedoch macht der Abfall der Leukozyten im Blut auf 11 % des Ausgangswerts innerhalb von 4 Tagen den Bestrahlungseffekt deutlich.

Nach OEFF (1954a) und anderen Autoren (MATTHEWS, 1957; BENNHOLD u. KALLEE, 1959) verläuft der Schwund eines Proteins aus der Blutbahn nicht ideal linear. Dies gilt auch für radiojodiertes Insulin, dessen Schwund bei allen bisher untersuchten Tierarten, darunter auch Kaninchen, und beim Menschen nicht exponentiell verläuft (GRIMMINGER u. KALLEE, 1969): Der Insulinschwund aus dem Blut setzt sich wahrscheinlich aus mindestens zwei bis drei Komponenten zusammen, wobei die schnell schwindende Anfangskomponente ausschließlich auf dem Abstrom von Insulin aus der Blutbahn in den extravaskulären Raum beruhen dürfte. Dagegen sind die anschließenden langsameren Schwundkomponenten wahrscheinlich weniger dem Insulin als dessen radiojodhaltigen Spaltprodukten zuzuschreiben.
Mathematisch kann dieses Verhalten durch die Summe von Exponentialfunktionen wiedergegeben werden (OEFF, 1954a). MATTHEWS (1957) beschrieb eine mathematische und eine graphische Methode zur Bestimmung der Halbwertszeiten der einzelnen Schwundkomponenten, deren graphischer Teil bei den vorliegenden Untersuchungen verwendet wurde. Außerdem entspricht nach MATTHEWS (1957) die Zahl der aus einer

Schwundkurve ableitbaren Exponentialfunktionen der Zahl der extravaskulären und einem intravaskulären Kompartiment bei der Verteilung eines Plasmaproteins.
SILVERS et al. (1969) konnten die Schwundkurven von radiojodiertem Insulin aus dem menschlichen Plasma in drei Komponenten zerlegen und leiteten daraus ein 3-Kompartiment-Modell ab. Dabei stellt das Plasmavolumen das erste, die interstitielle Flüssigkeit das zweite und alle Insulin aufnehmenden und abbauenden Gewebe das dritte Kompartiment dar. Die zugehörigen Schwundkomponenten geben jeweils das Verhalten von Insulin in den einzelnen Kompartimenten wieder. Da die Einführung dieser drei Verteilungsräume mindestens notwendig ist, um die beobachteten Schwundkurven von Insulin aus dem Plasma analysieren zu können (SILVERS et al., 1969), wurde ein solches 3-Kompartiment-Modell den vorliegenden Untersuchungen zugrundegelegt.

Dasselbe Modell konnte für das injizierte $Na^{131}J$ verwendet werden, dessen Schwundkurve sich ebenfalls in drei Exponentialfunktionen zerlegen läßt. Deshalb können für die Wanderung des Jodids im Körper auch drei Kompartimente angenommen werden (RITZL, pers. Mitteilung). Die drei Räume der Jodidverteilung unterscheiden sich jedoch von denen des Insulins (RITZL, pers. Mitteilung): Kompartiment 1 und 2 stellen wiederum Plasmavolumen und interstitielle Flüssigkeit dar, sind ihrer Größe nach jedoch von den entsprechenden Verteilungsräumen des Insulins verschieden. Das Kompartiment 3 repräsentiert alle Gewebe, die Jodid speichern und/oder ausscheiden können.

Eine Jodidanhäufung findet in Schilddrüse, Speichel- und Magendrüsen statt (RIGGS, 1952), die Ausscheidung kann über Schweiß, Faeces, Urin und möglicherweise auch über die Exspirationsluft erfolgen (RIGGS, 1952). Der überwiegende Anteil des Jodids in der Extrazellulärflüssigkeit wird jedoch entweder von der Schilddrüse eingefangen und

in Schilddrüsenhormone eingebaut oder durch die Nieren ausgeschieden (RIGGS, 1952).
Nachdem in der vorliegenden Arbeit die Speicherorte, insbesondere die Schilddrüse,durch Gabe von nichtradioaktivem KJ (D'ADDABBO u. KALLEE, 196o; D'ADDABBO et. al., 196o; D'ADDABBO et al., 1964) so mit Jodid gesättigt wurden, daß eine ^{131}J-Aufnahme praktisch nicht mehr erfolgen konnte (OEFF, 1954a), war als Kompartiment 3 im wesentlichen nur noch die Niere zu berücksichtigen. Dafür spricht auch eine Na^{131}J-Speicherung von nur ca. o,7 % der verabreichten Dosis in der gesamten Schilddrüse. Da Jodid in der Niere glomerulär filtriert und anschließend zu etwa 3/4 tubulär rückresorbiert wird (RIGGS, 1952), war die langsame Komponente des Schwundes von Na^{131}J also nur noch von diesen beiden Vorgängen abhängig (BERMAN, 1972).

Auch beim Abbau von radiojodierten Proteinen entstehen Spaltprodukte, unter anderem freies Radiojodid, die nicht in andere Proteine eingebaut, sondern wiederum von der Schilddrüse zur Synthese von Jodhormonen verwendet werden. Dies läßt sich jedoch ebenfalls durch Gabe von nicht-radioaktivem Jodid verhindern, so daß das freigesetzte radioaktive Jodid ebenfalls rasch über die Niere ausgeschieden wird (Vgl. OEFF, 1954a; KALLEE, 1969).
Die oftmals geäußerte Vermutung, Jod oder jodhaltige Aminosäuren könnten durch Enzyme des Jodstoffwechsels selektiv aus dem Proteinverband abgespalten werden, ist widerlegt (D'ADDABBO u. KALLEE, 1958). Außerdem speichert die Schilddrüse so gut wie kein intaktes Jodinsulin (D'ADDABBO et al., 196o; KALLEE, 1969).
Auch in der vorliegenden Arbeit speicherte die mit inaktivem Jodid blockierte Schilddrüse nach Injektion von ^{125}J-Insulin nur ca. 1,3 % der verabreichten Dosis.

Nachdem in der Schilddrüse also weder nennenswerte Mengen an ^{125}J- noch an ^{131}J-Radioaktivität nachweisbar waren, konnte sie in den vorliegenden Versuchen keinen unerwünsch-

ten Einfluß auf die Verteilung und den Schwund von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin nehmen.

Die Verteilung von $Na^{131}J$ im Organismus und die Wege seiner Ausscheidung wurden oben bereits beschrieben. Das Verhalten von i.v. injiziertem radiojodiertem Insulin im Körper von Mensch und Versuchstieren, insbesondere seine Anreicherung in Organen, wurde vielfach untersucht, wobei sich zum Teil widersprüchliche Resultate ergaben: Nach Ansicht der meisten Autoren enthalten Leber und Niere am meisten Insulin, weniger wird in der Milz gespeichert (WILLIAMS et al., 1953; KALLEE u. SEYBOLD, 1954; ELGEE et al., 1954; HAUGAARD et al., 1954; WILLIAMS, 1956; YOSHIOKA, 1959). Nach FREYCHET et al.(1972) entfernt die Leber am meisten Insulin aus dem Kreislauf. Dabei sollen pro Leberpassage etwa 54 % bei der Ratte (LEE, 1959) und 2o % beim Hund (NAVALESI et al., 1976) des Plasmainsulins abfiltriert werden können.
Für die Niere fand STIMMLER (1966) beim Menschen einen Wert von 3o %. Die Leber reichert Insulin vorwiegend in den Kupffer'schen Sternzellen, aber auch in den Parenchymzellen an (KALLEE u. SEYBOLD, 1954; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967). Die rote Milzpulpa weist ein höheres Speichervermögen für Insulin-Radioaktivität auf als die weiße (KALLEE u. SEYBOLD, 1954).
In der Niere befindet sich die vom Insulin stammende Radioaktivität vor allem in der Rinde, und dort besonders in Glomerula, proximalem Tubuluskonvolut und peritubulären Kapillaren (KALLEE u. SEYBOLD, 1954; ELGEE et al., 1954; NARAHARA et al., 1958; YOSHIKOKA, 1959; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; FRANCKSON et al., 1972; SOTTIURAI, 1974). Die Aufnahme erfolgt dabei sowohl durch glomeruläre Filtration und anschließende tubuläre Rückresorption (NARAHARA et al., 1958; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; RABKIN et al., 1972) als auch über den peritubulären Kapillarplexus (FRANCKSON et

al., 1972; RABKIN et al., 1972; SOTTIURAI, 1974).

Leber und Nieren spielen jedoch nicht nur bei der Insulinverteilung im Organismus eine zentrale Rolle, sondern sind auch die Hauptabbauorte (STEIN u. GROSS, 1959; ALLGOOD, 1961; MIRSKY, 1964; BECK u. FEDYNSKYJ, 1967; OOMS et al., 1968a; SWENSON et al., 1971; MAACK, 1975).
Nach Auffassung der meisten Autoren erfolgt der Abbau von Insulin durch Proteolyse und nicht oder nur zu einem geringen Teil primär durch Dejodierung (TOMIZAWA et al., 1954; BERSON et al., 1957; FESSLER et al., 1971; CROFFORD et al., 1972; FREYCHET et al., 1972; IZZO et al., 1972).
Bei Perfusionsversuchen mit ^{125}J-Insulin an der Rattenleber konnten TERRIS u. STEINER (1976) im Perfusat nach Leberpassage nur intaktes ^{125}J-Insulin und freies ^{125}Jodid nachweisen. Dabei war schon nach 2o min der Anteil von ^{125}Jodid deutlich höher als der von ^{125}J-Insulin.
Nur zu einem kleinen Teil wird die Insulin-Radioaktivität aus der Leber über die Galle eliminiert (OOMS et al., 1968a), nach BRODAL et al. (1971) zwischen o,5 und 2,o %. Dieses Material besteht aus jodierten, niedermolekularen Insulinmetaboliten, darunter auch Radiojodid, und aus intaktem Hormon. Die Insulin-Radioaktivität nimmt mit zunehmender Zeitdauer zugunsten der Abbauprodukte ab (FERNANDEZ-CRUZ et al., 1973; TERRIS u. STEINER, 1976).
Ähnlich wie bei der Leber bestehen auch nach Nierenpassage mehr als 9o % der Radioaktivität im Perfusat aus freiem Radiojodid, während der Rest Jod-Insulin darstellt, wie MAACK (1975) an der mit ^{125}J-Insulin perfundierten Hundeniere zeigen konnte. Dieses freie ^{125}Jodid stammt dabei nicht von einer direkten Jodabspaltung aus dem Insulin, sondern von der intrazellulären Hydrolyse des Proteins und anschließenden Dejodierung der Spaltprodukte durch Dejodinasen. Von der Niere wird ^{125}J-Insulin also entweder intakt oder in Form von Abbauprodukten an den Kreislauf zurückgegeben (MAACK, 1975), oder rasch mit dem Urin ausgeschieden

(HAUGAARD et al., 1954; D'ADDABBO et al., 1964). Eine tubuläre Sekretion in den Urin findet dagegen nicht statt (RABKIN et al., 1972).
Die Urin-Clearance von intaktem Insulin ist vernachlässigbar klein (FUSS et al., 1974) und beträgt nach ELGEE et al. (1954) innerhalb von 24 Stunden nur 1,7 % der verabreichten Dosis. Der überwiegende Teil der im Urin ausgeschiedenen Radioaktivität besteht dagegen aus Insulinabbauprodukten. Dabei handelt es sich hauptsächlich um freies Radiojodid und nur um geringe Mengen von Jod-Aminosäuren (D'ADDABBO et al., 1964).
Radiojodiertes Insulin wird folglich in Leber und Niere vollständig durch Proteolyse und anschließende Dejodierung der Spaltprodukte abgebaut. Die danach in Blut und Urin nachweisbare Radioaktivität rührt vorwiegend von freiem Radiojodid her. Dieses verhält sich im Organismus wie primär injiziertes Radiojodid und wandert in den Jodid-Pool (RITZL, pers. Mitteilung).

Einfluss der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit Nierenabschirmung auf die Organverteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin

Nach ELGEE et al. (1954) befand sich bei der nichtbestrahlten Ratte 15 min nach i.v. Injektion von radiojodiertem Insulin pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan in den Nieren deutlich mehr Radioaktivität als in Leber und Milz, wobei der größere Teil intaktes Insulin darstellte. Außerdem konnten die Organe, insbesondere die Niere, Insulin deutlich stärker anreichern als gleichzeitig injiziertes $Na^{131}J$. Dies wurde von HAUGAARD et al. (1954) und YOSHIOKA (1959) bestätigt.
Zu teilweise anderen Ergebnissen kamen KALLEE u. SEYBOLD (1954): Hinsichtlich der spezifischen Radioaktivitäten konnten sie zwar die obigen Ergebnisse bestätigen, bei der

Betrachtung der Gesamtorgane kehrten sich die Verhältnisse jedoch um: Die Leber enthielt jetzt mehr Radioaktivität als Nieren und Milz. Daran änderte sich über einen Beobachtungszeitraum von 6 Stunden nichts. Im Vergleich zu Insulin speicherten die Organe auch hier deutlich weniger Jodid pro Gramm Gewebe, die Milz geringfügig mehr als die Niere, am wenigsten die Leber.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit entsprechen in der Größenordnung denen von KALLEE u. SEYBOLD (1954), deren Versuchsbedingungen am ehesten mit den vorliegenden übereinstimmten: Die untersuchten Organe reicherten Jod-Insulin deutlich stärker an als Radiojodid, besonders Leber und Milz, weniger die Niere.

Die spezifische Radioaktivität der Niere lag für $Na^{131}J$ und die vom ^{125}J-Insulin stammende Radioaktivität deutlich höher als die von Leber und Milz.

Bei der Betrachtung der Gesamtorgane zeigte sich jedoch auch hier eine Umkehr, wobei in der Leber infolge ihres höheren Organgewichts von beiden Radioaktivitäten jetzt deutlich mehr enthalten war als in Nieren und Milz.

Die Elimination von ^{125}J-Insulin und seinen Metaboliten und von ^{131}Jodid über die Galle war wie bei OOMS et al. (1968a) und BRODAL (1971) vernachlässigbar gering, wobei etwas mehr ^{125}J- als ^{131}J-Radioaktivität nachweisbar war.

Eigentlich wäre eine Änderung der Radioaktivitätsverteilung in den Organen durch die Bestrahlung zu vermuten gewesen. Ein direkter Vergleich zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch war jedoch nicht möglich, da Organproben nur im Bestrahlungsversuch entnommen werden konnten. Außerdem ließen sich keine eindeutigen Unterschiede zu den teilweise widersprüchlichen Angaben in der Literatur erkennen, zumal diese Angaben auf stark voneinander abweichenden Methoden beruhen. HOFMANN (1979) kam schließlich mit einer bis auf die Nierenabschirmung gleichen Versuchsanordnung zu ähnlichen Ergebnissen, insbesondere für die Nieren.

Ein Einfluss der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (außer Nieren) auf die Organverteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin beim Kaninchen war also nicht nachweisbar.

Einfluss der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit Nierenabschirmung auf den Schwund von $Na^{131}J$-, Gesamtserum-^{125}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität aus dem Blut, Einfluss auf die Urinausscheidung

Der Wert der TCA-Fällung für Studien mit radiojodiertem Insulin ist zweifelhaft, da TCA intaktes Insulin nicht eindeutig von markierten Abbauprodukten trennt (BERSON et al., 1956; SCOTT et al., 1958; ZAHARKO et al., 1966). Insulin ist nämlich zu etwa 3 - 5 % in TCA löslich (ELGEE et al., 1954; CHALLONER,1971); andererseits wird durch TCA nicht nur Insulin-Radioaktivität gefällt (SCOTT et al., 1958), sondern auch radioaktive Abbauprodukte, wie die B-Kette (TOMIZAWA, 1962), sowie geringe Mengen von Mono- und Dijodtyrosin (STEIN u. GROSS, 1959). Bei Anwesenheit eines oder mehrerer Abbauprodukte, die TCA-unlöslich sind, oder sich an Plasmaproteine binden und deshalb mitgefällt werden, kann der Insulinabbau folglich durch Verwendung von TCA im Vergleich zu anderen Methoden unterschätzt werden (RABKIN et al., 1972; SODOYEZ et al., 1975).
Dennoch ist die TCA-Methode zur Abschätzung des Insulinabbaus geeignet (TOMIZAWA et al., 1954; WILLIAMS, 1956; SODOYEZ et al., 1975; WISHER et al., 1977). Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit im Kontroll- und Bestrahlungsversuch beidesmal dieselbe Methode verwendet, und die radioaktiven Abbauprodukte des ^{125}J-Insulins bestehen vorwiegend aus freiem Radiojodid, das mit TCA nicht fällbar ist (D'ADDABBO et al., 1964). Daher fallen die genannten Fehlerquellen nicht ins Gewicht.
Wegen des Intervalls zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch mußte das markierte Insulin maximal 14 Tage aufbe-

wahrt werden. Mit zunehmender Lagerungsdauer können durch die Selbstbestrahlung des markierten Hormons Strahlenschädigungsprodukte entstehen, die zum Teil TCA-fällbar sind (KERP u. STEINHILBER, 1967) und langsamer abgebaut werden als intaktes Insulin (KALLEE, 1969). Die Halbwertszeiten von ^{125}J-Insulin im Bestrahlungsversuch wären dadurch geringfügig überschätzt worden. Mit einem gröberen Fehler war jedoch nicht zu rechnen, da eine Lagerungsdauer von 14 Tagen verhältnismäßig kurz ist (JØRGENSEN, 1966; RAGHURAMULU u. RAO, 1972). Außerdem ergaben die Werte der gleichzeitig mitgeführten Kontrolltiere keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Strahlenschädigungsprodukte des Insulins.

Schwund in den ersten 1o Minuten nach Injektion

Die Anfangskomponenten des Schwundes von Na^{131}J und ^{125}J-Insulin beruhen überwiegend auf dem Abstrom der beiden Substanzen aus der Blutbahn (Kompartiment 1) in den extravaskulären Raum (Kompartiment 2) innerhalb der ersten 1o min nach Injektion.
In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von KALLEE u. SEYBOLD (1954) lief dieser Vorgang im Kontrollversuch für ^{125}J-Insulin immerhin doppelt so langsam ab wie für ^{131}Jodid. Der Wert für die Gesamtserum-^{125}J-Radioaktivität im Plasma betrug etwa 2O% der verabreichten Dosis pro dl Serum und lag für die TCA-fällbare Radioaktivität nur unwesentlich und statistisch nicht signifikant niedriger.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen PALMER u. BOLINGER (1961), WEISS (1968) und SILVERS et al. (1969).
Folglich stellt die Gesamtradioaktivität-^{125}J zu diesem Zeitpunkt noch zum größten Teil intaktes Insulin dar, und ein nennenswerter Abbau hat noch nicht stattgefunden. Dieselben Verhältnisse lagen auch im Bestrahlungsversuch vor. Beim Vergleich zwischen Kontroll- und Bestrahlungs-

versuch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Schwundverhalten der beobachteten Radioaktivitäten.

Die Bestrahlung hat also wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Kapillarpermeabilität für Jodid als anorganisches Ion und Insulin als Polypeptidhormon und somit auf die Verteilung dieser Substanzen zwischen Plasma und extravaskulärem Raum.

Schnelle Schwundkomponente a_2

Die schnelle Komponente a_2 des Schwundes von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin aus dem Plasma repräsentiert den Übertritt dieser Substanzen vom extrazellulären Raum (Kompartiment 2) in die Zellen der Speicherorgane (Kompartiment 3).

Der Einstrom von $Na^{131}J$ in die Gewebe läuft offenbar schneller ab als der Einstrom der ^{125}J-Gesamtserum- und TCA- fällbaren Radioaktivität. Zwischen ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer Radioaktivität war kein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Während des schnellen Schwundes scheint also die ^{125}J-Gesamtradioaktivität immer noch überwiegend aus intaktem Insulin zu bestehen.
In der gleichen Größenordnung wie die vorliegenden Befunde liegen die Ergebnisse von PALMER u. BOLINGER (1961), D'ADDABBO et al. (1964), WEISS (1968) und SILVERS et al. (1969) für die schnelle Komponente des Insulinschwundes.

Der schnellere Schwund von $Na^{131}J$ im Vergleich zu ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer Radioaktivität kann auf eine bevorzugte Aufnahme von Jodid in bestimmte Gewebe zurückzuführen sein. Dies könnte einen Widerspruch zu den Resultaten von YOSHIOKA (1959) und D'ADDABBO et al. (1964) bedeuten; jedoch waren deren Versuche in Ermangelung von ^{125}J nicht jeweils am gleichen Tier durchgeführt worden. Außerdem wird die Niere nach Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse zum alleinigen Organ der Jodidelimination.

Dabei wird ein gewisser Teil des $Na^{131}J$ teilweise ohne vorherige Zellaufnahme sofort mit dem Urin ausgeschieden, während ^{125}J-Insulin in der Niere fast vollständig tubulär rückresorbiert, intrazellulär abgebaut und erst in Form von Abbauprodukten aus den Zellen in den Urin abgegeben wird. In der Leber und in anderen Organen wird das ^{125}J-Insulin vollständig in die Zellen aufgenommen und dort abgebaut, bevor das ^{125}Jodid in die Niere gelangt. Die schnelle Schwundkomponente a_2 von $Na^{131}J$ ist also nicht zwanglos mit der von ^{125}J-Insulin vergleichbar. Daher darf das unterschiedliche Schwundverhalten der beiden Substanzen nicht überbewertet werden.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, bestehen für die Halbwertszeiten von ^{131}Jodid, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Insulin-Radioaktivität keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch. Die Bestrahlung übt offensichtlich keinen Einfluss auf die Speicherung von Insulin in den Organen aus. Folglich bleiben die Zellpermeabilität und die Insulin-spezifischen Rezeptoren wahrscheinlich intakt.
In ähnlicher Weise dürfte dies für Jodid gelten: Auch hier ist nach Bestrahlung die Aufnahme in die Zellen nicht vermindert, die Zellpermeabilität also intakt.

Langsame Schwundkomponente a_1

Die langsame Schwundkomponente a_1 von $Na^{131}J$ ist nach Blokkade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse nur von der glomerulären Filtration und der anschließenden partiellen tubulären Rückresorption in der Niere abhängig.
Der langsame Schwund von ^{125}J-Insulin, repräsentiert durch die TCA-fällbare Radioaktivität, beruht dagegen auf dem echten Abbau des Hormons und hängt daher von der Insulinabbaufunktion, insbesondere der Leber und der Niere ab (BOLINGER u. SLINKER, 1955).

Die ^{125}J-Gesamtradioaktivität besteht aus intaktem, noch nicht abgebautem ^{125}J-Insulin und aus Abbauprodukten, überwiegend freiem ^{125}Jodid. Die langsame Schwundkomponente der ^{125}J-Gesamtradioaktivität ist demnach von der renalen Ausscheidungsfunktion für Abbauprodukte und von der Funktion der Insulin-abbauenden Organe abhängig. Es können jedoch keine Aussagen über den Einfluss dieser beiden Funktionen auf das Schwundverhalten der ^{125}J-Gesamtradioaktivität vor und nach Bestrahlung gemacht werden. Dies wird erst durch die Beobachtung des Schwundes von Na^{131}J- und TCA-fällbarer Radioaktivität möglich.

Im Kontrollversuch ergab sich zwischen den Halbwertszeiten der langsamen Schwundkomponente von ^{125}J-Gesamtradioaktivität und TCA-fällbarer Radioaktivität im Gegensatz zu den beiden ersten Schwundkomponenten ein signifikanter Unterschied. Das Schwundverhältnis von 2,33 korreliert dabei gut mit den Werten von D'ADDABBO u. KALLEE (196o) und D'ADDABBO et. al. (1964). Der anfangs vernachlässigbar geringe TCA-lösliche Überstand steigt also mit zunehmendem Insulinabbau rasch an (ELGEE et al., 1954; PALMER u. BOLINGER, 1961).
Das ^{131}Jodid schwand zwar wesentlich langsamer aus dem Blut als die fällbare ^{125}J-Insulin-Radioaktivität, wie auch KALLEE (1954b),KALLEE u. SEYBOLD (1954), YOSHIOKA (1959) an Ratten und ALLGOOD (1961) am Menschen zeigen konnten, aber schneller als die ^{125}J-Gesamtradioaktivität (D'ADDABBO et al., 1964). ^{125}J-Insulin wird offensichtlich rascher abgebaut als ^{131}Jodid ausgeschieden werden kann. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von ALLGOOD (1961) und D'ADDABBO et al. (1964), wonach die aus dem Insulinabbau im Gewebe freigesetzte ^{131}J-Radioaktivität mindestens ebenso schnell in den Harn gelangt wie anorganisches ^{131}Jodid. Außerdem geben IZZO et al. (1971) für die Halbwertszeit des Insulinabbaus in Leber und Niere einen Wert von 2 bis 3 und 6 Minuten an. Die Organe bauen Insulin also sehr

rasch ab. Offensichtlich fallen sogar noch mehr Insulinmetaboliten an, als die Niere ausscheiden kann, da die ^{125}J-Gesamtradioaktivität langsamer schwindet als die Na^{131}J-Radioaktivität, ^{125}J-Insulin aber rascher abgebaut wird als ^{131}Jodid ausgeschieden. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung kamen D'ADDABBO et al. (1964).
Damit ließen sich auch die Ergebnisse von LEE (1959) erklären, wonach die TCA-fällbare Radioaktivität in Leber und Niere ein gleichartiges Schwundverhalten zeigte, die Gesamtradioaktivität in der Niere dagegen länger erhöht blieb als in der Leber. Auch nach RITZL u. FEINENDEGEN (1971) steigt die Gesamtradioaktivität über den Nieren zeitweise an, über der Leber fällt sie jedoch sofort ab.
Im Urin konnte mehr ^{125}J- als ^{131}J-Radioaktivität nachgewiesen werden. Dies kann mit ALLGOOD (1961) durch den Insulinabbau in der Niere und die direkte Ausscheidung eines Teils der dabei entstehenden Abbauprodukte in den Urin erklärt werden.

Auch im Bestrahlungsversuch schwand das ^{131}Jodid zwar wesentlich langsamer aus dem Blut als die fällbare ^{125}J-Radioaktivität, aber schneller als die ^{125}J-Gesamtradioaktivität. Dabei bestand zwischen den Schwundhalbwertszeiten von Gesamtradioaktivität und TCA-fällbarer Radioaktivität ebenfalls wieder ein signifikanter Unterschied. Wie im Kontrollversuch war auch nach Bestrahlung deutlich mehr vom Insulinabbau stammende ^{125}J- als ^{131}J-Radioaktivität im Urin nachweisbar.
Andererseits wurden die Halbwertszeiten von ^{131}Jodid, ^{125}J-Gesamtradioaktivität und ^{125}J-Präzipitat im Serum durch die Bestrahlung jeweils länger, die Verlängerung war jedoch für ^{131}Jodid nicht signifikant. Das ausgeschiedene Urinvolumen sowie die Exkretion von ^{131}Jodid und Insulinabbauprodukten mit dem Urin nahmen gegenüber dem Kontrollversuch gerinfügig ab, aber auch hier ohne statistische Signifikanz. Die Ausscheidungsfunktion der Niere für Jodid

und somit auch für Insulinabbauprodukte blieb also nach Bestrahlung weitgehend unverändert. Der Insulinkatabolismus durch die Abbauorgane war dagegen deutlich verzögert. Nach den vorliegenden Ergebnissen stieg die Halbwertszeit der TCA-fällbaren ^{125}J-Radioaktivität nach Bestrahlung stärker an als die Halbwertszeit der ^{125}J-Gesamtradioaktivität: Das Schwundverhältnis zwischen Gesamt- und TCA-fällbarer Radioaktivität fiel von 2,33 auf 2,12. Der Anteil von Insulinabbauprodukten an der ^{125}J-Gesamtradioaktivität nahm somit gegenüber dem Insulinanteil ab, da weniger Abbauprodukte freigesetzt wurden. Gleichzeitig schwand die ^{125}J-Gesamtradioaktivität im Vergleich zu Na^{131}J signifikant langsamer. Folglich fielen auch nach Bestrahlung trotz des verminderten Insulinkatabolismus mindestens ebensoviel Abbauprodukte an, wie die Niere ausscheiden konnte.

Nach ALLGOOD (1961) beruht der Überschuß an radiojodhaltigen Insulinmetaboliten gegenüber ^{131}Jodid im Urin auf der direkten Ausscheidung eines Teils der in der Niere gebildeten Insulinabbauprodukte. Die ^{125}J-Radioaktivität im Urin hängt also vom Insulinabbau in der Niere ab; zusätzlich werden die Metaboliten, welche in den übrigen Insulin-abbauenden Organen entstehen, durch die Niere ausgeschieden. Ein gleich starker Abfall der ^{131}J- und ^{125}J-Radioaktivität im Urin nach Bestrahlung hätte daher auf eine gleich starke Schädigung von Ausscheidungs- und Abbaufunktion der Niere hingewiesen. Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, nahm die ^{131}J-Radioaktivität im selben Maße ab wie die ^{125}J- Radioaktivität, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Insulinabbaufunktion der Niere war folglich so wenig beeinträchtigt wie die Ausscheidung der radioaktiven Abbauprodukte.

In Versuchen von D'ADDABBO u. KALLEE (196o) an Kaninchen war der Schwund der aus injiziertem ^{131}J-Insulin stammenden Gesamtradioaktivität des Serums 18 bis 24 Stunden nach Bestrahlung ohne Nierenabschirmung ebenfalls beträchtlich

verlangsamt. Gleichzeitig änderte sich aber der Schwund der mit TCA fällbaren Radioaktivität nur wenig. Dafür boten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an: Entweder wurde bei bestrahlten Kaninchen das in den Zellen gespeicherte Insulin schneller abgebaut, oder die Elimination der Abbauprodukte aus dem Blut war verzögert. HOFMANN (1979) kam zu teilweise anderen Ergebnissen: Nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung ohne Nierenabschirmung an Kaninchen wurde Insulin nicht beschleunigt, sondern sogar verlangsamt abgebaut; darüberhinaus war die Ausscheidungsfunktion der Niere für Wasser, Jodid und Insulinmetaboliten geschädigt. Auch nach den vorliegenden Ergebnissen lief der Insulinabbau in bestrahlten Zellen verzögert ab, die Nierenfunktion war jedoch durch die Bleiabschirmung wirkungsvoll vor einer Strahlenschädigung geschützt. Die Bestrahlung schädigt also offenbar die Insulin-abbauenden Organe direkt.

Eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung kann folglich unabhängig voneinander die Ausscheidungsfunktion der Niere für Wasser, Jodid und Insulinmetaboliten und die Funktion der Insulin-abbauenden Organe beeinträchtigen. Die Abbauprodukte werden dabei langsamer ausgeschieden als bei den nicht bestrahlten Kontrollen. Dies ist jedoch vermutlich ohne Rückwirkung auf den Insulinkatabolismus.

Wenn die Nieren von der Bestrahlung ausgespart bleiben, ist der Insulinkatabolismus in den übrigen Organen dennoch signifikant verzögert: Trotz Nierenabschirmung war die Halbwertszeit der TCA-fällbaren ^{125}J-Radioaktivität nach Bestrahlung deutlich verlängert. Außerdem nahm die Ausscheidung von Insulinmetaboliten in den Urin, die vom Insulinabbau in der Niere herrühren, nicht zu. Die Niere kann also bei einer Strahlenschädigung der übrigen Insulin-abbauenden Organe deren Funktion nicht kompensatorisch übernehmen, obwohl sie einen der Hauptabbauorte für Insulin darstellt.

Die übrigen Insulin-abbauenden Organe werden hauptsächlich durch die Leber repräsentiert. Die Niere ist daneben (nach

Blockade der Jodidaufnahme in die Schilddrüse) das wichtigste Organ des Jodidstoffwechsels. Bei der Untersuchung des Einflusses der Röntgenbestrahlung auf die Organe des Insulin- und Jodidstoffwechsels stehen daher Leber und Niere im Vordergrund. Dabei interessieren nicht nur die Strahlenauswirkungen auf die Funktion, sondern auch auf die Morphologie der beiden Organe:
Bei Dosen von 2oo, 7oo und 2 ooo R kommt es in den Nieren nur zu vorübergehenden funktionellen Störungen sowie zu bleibenden funktionellen und histologischen Schädigungen (NERLI, 1958; KLEIBEL, 1964). Zumindest während der ersten 24 Stunden nach Bestrahlung mit einer Herddosis von 1 ooo R fanden HUHT et al. (1972) in den Nieren von Kaninchen lediglich eine "wechselnde Kongestion und Eosinophilie des peripheren Gefäßsystems". Auch die Leber zeigt anfangs nur rein funktionelle Störungen, erst viel später geringfügige histologische Veränderungen an Parenchym- und Kupffer-Zellen und bei sehr hohen Dosen schwere morphologische Schädigungen, aber auch diese nicht sofort (KLEIBEL, 1964).

Erwartungsgemäß fanden sich daher 24 Stunden nach Bestrahlung zumindest bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate noch keine eindeutigen morphologischen Veränderungen. An den Nieren war von vornherein nicht mit einem pathologischen Befund zu rechnen, da die Bleiabschirmung über 9o % der einfallenden Strahlung absorbierte. Zwar mußte aus anatomischen Gründen meist ein kleinerer Leberbezirk in die Nierenabschirmung mit einbezogen werden, die Gewebsentnahme erfolgte jedoch stets in solchen Leberregionen, die sicher im Strahlenfeld lagen.
Das Fehlen morphologischer Veränderungen schließt das gleichzeitige Auftreten funktioneller Störungen nicht aus: Die Störungen der Leber- und Nierenfunktion gehen den lichtmikroskopisch nachweisbaren histologischen Veränderungen voraus (Vgl. NERLI, 1958; KLEIBEL, 1964).
Durch Bestrahlung können Harnsekretion und Nierenfunktion beeinflußt werden, wobei es in Abhängigkeit von Dosis und

Beobachtungszeitpunkt nach der Bestrahlung zu einer Zunahme der Diurese, aber auch zur Abnahme derselben bis hin zur Urämie kommen kann (Lit. bei KLEIBEL, 1964). Nach SARRE u. MOSER (1961) führen beim Kaninchen bereits Bestrahlungen in einem Dosisbereich von etwa 1 ooo R zu einer (reversiblen) Rest-N-Erhöhung. Die vermehrte Wasserausscheidung nach Bestrahlung kann nicht als Zeichen einer direkten Störung des renalen Sekretions- oder Resorptionssystems angesehen werden. Sie steht unter der Kontrolle des Hypophysen-Nebennierensystems und gilt daher als sekundäre Komplikation (Lit. bei KLEIBEL, 1964).
Es ist jedoch auch eine Diuresehemmung durch indirekte Strahlenschädigung der Niere denkbar: Überschwemmung des Organismus mit toxischen Eiweißprodukten, die durch Zerfall strahlengeschädigter Zellen entstehen, kann zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen (KLEIBEL, 1964). Andererseits ist eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate durch den Strahlenschock denkbar. Schließlich kann auch die hepatische Inaktivierung von ADH, das nach LAUSON (1967) eine HWZ von nur 16 min hat, infolge der Strahlenschädigung der Leber verzögert ablaufen (KLEIBEL, 1964).
Demnach war eine Änderung der Ausscheidung von Wasser, Jodid und Insulinmetaboliten nach Bestrahlung trotz Bleiabschirmung der Nieren durchaus vorstellbar. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist eine indirekte Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch die Bestrahlung jedoch auszuschließen.

Diese Befunde unterstützen die Vermutung von HOFMANN (1979), wonach die signifikante Abnahme der Wasserdiurese und der Ausscheidung von Jodid und Insulinmetaboliten in den Urin nach Ganzkörperbestrahlung auf eine Verminderung des glomerulären Filtrationsvorganges durch direkte Strahleneinwirkung zurückzuführen ist. Auch der Insulinabbau in der Niere dürfte durch Ganzkörperbestrahlung direkt geschädigt werden.

Trotz Bleiabschirmung der Nieren war der Insulinkatabolismus in der vorliegenden Arbeit nach Bestrahlung verzögert. Dies dürfte auf einer strahlenbedingten Aktivitätsminderung der Insulin-abbauenden Enzymsysteme in den übrigen Organen, insbesondere in der Leber, beruhen: Enzyme werden durch Bestrahlung mit als erste geschädigt (Vgl. PATT u. BRUES, 195o). Nach GHIZARI u. CULINA (1973) können bestimmte Enzymsysteme der Mäuseleber in Abhängigkeit von der Strahlendosis und dem Beobachtungszeitpunkt inhibiert werden. Andererseits ist auch eine Aktivitätssteigerung möglich (OKADA u. KALLEE, 1956; GHIZARI u. CULINA, 1973). Dies war jedoch bei der von OKADA u. KALLEE (1956) untersuchten Desoxyribonuklease II wahrscheinlich nicht die Folge einer direkten Strahleneinwirkung auf das Enzym. Die Aktivitätssteigerung beruhte eher auf einer Strukturschädigung von Mitochondrien durch sehr hohe Dosen von Röntgenstrahlen (25 ooo - 125 ooo R). Dadurch erhielt mehr Substrat Zugang zum Enzym.

Die Verlangsamung des Insulinabbaus nach Bestrahlung konnte auch durch eine Überschwemmung des Organismus mit toxischen Eiweißprodukten erklärt werden, die durch Zerfall strahlengeschädigter Zellen entstehen. Die Entgiftung solcher Eiweißprodukte stellt zumindest für die Leber eine erhebliche Belastung dar (KLEIBEL, 1964).

Leberschäden, Hepatektomie, aber auch schon eine alleinige Blockade der Kupffer-Zellen mit Tusche führen zu einer Verminderung der Abbaurate von Insulin. Dies läßt sich ebenfalls auf eine geringere Menge oder Aktivität des Insulinabbauenden Enzymsystems zurückführen (WILLIAMS et. al., 1953; ELGEE u. WILLIAMS, 1954; WILDBERGER et al., 1963; BRODAL et al., 1971). Außerdem können die übrigen Insulinabbauenden Organe folglich die Funktion der Leber nicht kompensatorisch übernehmen.

Eine Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit Nierenabschirmung beeinträchtigt beim Kaninchen den Insulinabbau also in ähnlicher Weise, wie dies auch bei Schäden der Leber oder

nach Hepatektomie der Fall ist. Demnach ist die Leber als eines der wichtigsten Organe des Insulinkatabolismus anzusehen.

E) Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 12 Kaninchen wurde der Stoffwechsel von simultan injiziertem $Na^{131}J$ und ^{125}J-Rinderinsulin vor und nach einer Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit 7oo R untersucht. Dabei waren die Nieren durch einen Bleiklotz abgeschirmt. Gemessen wurden folgende Parameter:

a. Schwund von ^{131}Jodid vor und nach Bestrahlung.
b. Schwund der ^{125}J-Gesamtradioaktivität aus dem Blut nach Injektion von ^{125}J-Rinderinsulin vor und nach Bestrahlung.
c. Schwund der mit Trichloressigsäure fällbaren ^{125}J-Radioaktivität aus dem Blut vor und nach Bestrahlung.
d. Ausscheidung von ^{131}J und ^{125}J in den Urin vor und nach Bestrahlung.
e. Radioaktivitäts-Konzentration in Leber, Nieren, Milz und Schilddrüse nur bei den bestrahlten Tieren.
f. Leukozytenzahl im Blut vor und nach Bestrahlung.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Die Verteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin zwischen Plasma und extravaskulärem Raum sowie die Aufnahme in die Zellen wurde durch die Bestrahlung nicht beeinflußt. Die Kapillar- und Zellpermeabilität für Jodid und Insulin wurde offensichtlich nicht beeinträchtigt.

2. Die Ganzkörperbestrahlung unter Abschirmung der Nieren schädigte den renalen Insulinkatabolismus sowie die Ausscheidungsfunktion der Niere für Wasser, Jodid und Insulinabbauprodukte nicht. Dagegen war der Insulinabbau durch die übrigen Organe deutlich verzögert.

3. Die Verzögerung des Insulinkatabolismus nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit Nierenabschirmung dürfte vor allem auf einer Strahlenschädigung der Leber beruhen. Bei einer Schädigung der übrigen Insulinabbauorgane

kann die intakte Niere deren Funktion nicht kompensatorisch übernehmen.

4. Ein Einfluss der Röntgenbestrahlung auf die Verteilung von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin auf Leber, Nieren und Milz von Kaninchen konnte nicht nachgewiesen werden.

5. Die Leukozytenzahl fiel unmittelbar nach Bestrahlung rasch ab und pendelte sich nach durchschnittlich vier Tagen auf ca. 11 % des Ausgangswertes ein.

F) T A B E L L E N und A B B I L D U N G E N

Tab. 1a : Übersicht über mittlere Halbwertszeiten, Statistik und das Schwundverhältnis V2/V1 zwischen Bestrahlungs- und Kontrollversuch für die langsame Schwundkomponente der $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und der TCA-fällbaren ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung.
Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft.

	V1(min)	V2(min)	$\bar{x}$	t	V2/V1
HWZ NaJ-131-Rad.	162	185	23,0	1,33	1,14
± s	34	32	60,0		
HWZ Ges.Rad.-J-125	202	223	21,0	3,55	1,10
± s	21	22	20,5		
HWZ TCA-Präz.-J-125	86	105	19,0	3,25	1,21
± s	23	20	20,2		

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

Tab. 1b : Vergleich und statistische Überprüfung der Differenzen bei weiteren Serum-Halbwertszeit-Paaren für die langsame Schwundkomponente.
Die Differenz zwischen HWZ A und HWZ B wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft; außerdem wurde das Schwundverhältnis B/A gebildet.

HWZ A :		HWZ B :	t	B/A
NaJ-131 V1	und	NaJ-131 V2	1,33	1,14
	und	Ges.Serum-J-125 V1	3,35	1,25
	und	Ges.Serum-J-125 V2	----	1,38
	und	TCA-Präz.-J-125 V1	----	0,53
	und	TCA-Präz.-J-125 V2	----	0,65
NaJ-131 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2	3,81	1,21
TCA-Präz.-J-125 V1	und	Ges.Serum-J-125 V1	9,59	2,33
TCA-Präz.-J-125 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2	11,55	2,12

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

---

s = Standardabweichung; V1 = ohne, V2 = mit Bestrahlung

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel der Paardifferenzen x_i zwischen den Halbwertszeiten vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung bei jedem einzelnen Kaninchen.

Tab. 2a : Übersicht über mittlere Halbwertszeiten und Statistik für die schnelle Schwundkomponente der $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung.
Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft.

	V1(min)	V2(min)	$\bar{x}$	t
HWZ NaJ-131-Rad.	8,40	7,20	1,20	1,64
± s	1,77	1,40	2,54	
HWZ Ges.Rad.-J-125	11,80	11,50	0,30	0,44
± s	1,32	2,06	2,36	
HWZ TCA-Präz.-J-125	12,50	12,10	0,40	1,34
± s	1,23	1,27	1,03	

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

Tab. 2b : Statistische Überprüfung der Differenzen bei weiteren Serum-Halbwertszeit-Paaren für die schnelle Schwundkomponente.
Die Differenz zwischen HWZ A und HWZ B wurde jeweils mit Hilfe des t-Testes für Paardifferenzen überprüft.

HWZ A :		HWZ B :	t
NaJ-131 V1	und	NaJ-131 V2	1,64
	und	Ges.Serum-J-125 V1	4,94
NaJ-131 V2	und	Ges.Serum-J-125 V2	5,43
Ges.Serum-J-125 V1	und	TCA-Präz.-J-125 V1	1,06
Ges.Serum-J-125 V2	und	TCA-Präz.-J-125 V2	1,63

erforderlicher t-Wert für p = 0,01 : t = 3,106

---

s = Standardabweichung; V1 = ohne, V2 = mit Bestrahlung
$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel der Paardifferenzen x_i zwischen den Halbwertszeiten vor (V1) und nach (V2) Bestrahlung bei jedem einzelnen Kaninchen.

Tab. 3: Halbwertszeiten des Schwundes der NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Langsame Schwundkomponente a1

Tier Nr.	NaJ-131 (min)	Ges.Rad.-J-125 (min)	TCA-J-125 (min)
I V1	110	201	120
I V2	189	207	125
II V1	163	168	102
II V2	138	210	131
III V1	211	208	81
III V2	181	260	114
IV V1	121	213	73
IV V2	217	223	130
V V1	200	199	89
V V2	168	238	88
VI V1	154	170	112
VI V2	224	221	105
VII V1	130	225	59
VII V2	218	235	74
VIII V1	196	203	60
VIII V2	157	240	110
IX V1	141	233	55
IX V2	236	234	79
X V1	195	225	66
X V2	157	235	78
XI V1	148	187	106
XI V2	178	189	112
XII V1	178	189	109
XII V2	154	186	113

V1 : Kontrollversuch

V2 : Bestrahlungsversuch

Tab. 4 : Halbwertszeiten des Schwundes der NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und der TCA-fällbaren Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Schnelle Schwundkomponente a2

Tier Nr.	NaJ-131 (min)	Ges.Rad.-J-125 (min)	TCA-J-125 (min)
I V1	6,1	9,8	12,9
I V2	6,0	13,7	13,9
II V1	8,5	11,7	14,5
II V2	6,7	12,9	14,5
III V1	10,7	13,8	12,1
III V2	5,4	14,5	12,1
IV V1	6,0	10,0	13,5
IV V2	6,2	10,7	12,5
V V1	10,2	13,5	11,4
V V2	5,5	10,5	10,8
VI V1	9,2	11,4	14,0
VI V2	7,9	8,8	11,5
VII V1	6,8	10,0	13,1
VII V2	9,2	13,3	12,8
VIII V1	10,2	12,9	11,4
VIII V2	6,0	9,2	10,8
IX V1	7,1	11,7	13,3
IX V2	8,2	13,5	12,5
X V1	10,0	12,7	12,0
X V2	8,0	11,8	12,7
XI V1	6,9	12,0	11,0
XI V2	9,0	8,6	10,2
XII V1	9,4	12,2	10,8
XII V2	8,5	10,2	11,4

V1 : Kontrollversuch

V2 : Bestrahlungsversuch

Tab. 5 a+b : Mittelwerte aus den einzelnen Probenwerten 1-5 von NaJ-131-, Gesamtserum-J-125- und TCA-fällbarer Radioaktivität bei 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

a. Radioaktivität der Proben in % der verabreichten Dosis / 100 ml Serum

Proben Nr.(min p.i.)		Pr.1(10 min)	Pr.2(30 min)	Pr.3(60 min)	Pr.4(90 min)	Pr.5(120 min)
NaJ-131-Rad.	V1 ± s	10,49 ± 1,17	8,51 ± 1,06	7,18 ± 0,95	6,29 ± 0,92	5,53 ± 0,92
	V2 ± s	10,32 ± 1,61	8,29 ± 1,29	7,16 ± 1,09	6,39 ± 0,96	5,68 ± 0,85
Ges.Rad.-J-125	V1 ± s	25,41 ± 3,42	22,43 ± 2,97	19,49 ± 2,74	17,58 ± 2,50	15,80 ± 2,29
	V2 ± s	25,02 ± 3,05	22,04 ± 2,70	19,38 ± 2,41	17,60 ± 2,22	15,99 ± 2,15
TCA-Rad.-J-125	V1 ± s	23,20 ± 3,62	17,35 ± 3,20	12,52 ± 3,08	9,78 ± 2,94	7,71 ± 2,68
	V2 ± s	22,30 ± 3,71	17,33 ± 3,28	13,26 ± 2,85	10,82 ± 2,60	8,87 ± 2,44

b. Radioaktivität der Proben 2-5 in % von Probe 1 - 10 min p.i.

Proben Nr.(min p.i.)		Pr.1(10 min)	Pr.2(30 min)	Pr.3(60 min)	Pr.4(90 min)	Pr.5(120 min)
NaJ-131-Rad.	V1 ± s	100	81,2 ± 3,9	68,4 ± 4,8	59,9 ± 5,6	52,5 ± 6,4
	V2 ± s	100	80,5 ± 3,3	69,3 ± 3,5	61,8 ± 3,9	55,0 ± 4,3
Ges.Rad.-J-125	V1 ± s	100	88,1 ± 1,2	76,7 ± 1,9	69,0 ± 2,3	62,1 ± 2,7
	V2 ± s	100	88,4 ± 1,5	77,3 ± 2,3	70,3 ± 2,4	63,9 ± 2,8
TCA-Rad.-J-125	V1 ± s	100	74,5 ± 6,7	53,6 ± 9,9	41,8 ± 10,4	33,0 ± 10,2
	V2 ± s	100	77,4 ± 4,1	58,8 ± 5,9	48,1 ± 6,6	39,5 ± 6,8

p.i.: post injectionem; V1: Kontrollversuch. V2: Bestrahlungsversuch; s: Standardabweichung
Die unterstrichenen Werte in Tab.a wurden in Tab.b jeweils als Ausgangswert zu 100% gesetzt.

Tab. 6 : Vergleich der Einzel- und Mittelwerte der Urinvolumina und Urin-Radioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin bei 7 Kaninchen.
Die Urin-Sammelperiode betrug jeweils ca. 3 1/2 h ab Injektionszeitpunkt.
Die Differenz zwischen Kontroll- und Bestrahlungsversuch wurde jeweils mit Hilfe des t-Tests für Paardifferenzen überprüft.
Radioaktivitätsangaben in % der verabreichten Dosis.

Tier Nr.	Urinvolumen (ml)			Radioaktivität-J-131			Radioaktivität-J-125		
	V1	V2	x_i	V1	V2	x_i	V1	V2	x_i
I	30,8	27,4	3,4	41,1	31,8	9,3	91,9	58,2	33,7
II	65,8	57,6	8,2	53,0	55,0	- 2,0	47,1	56,0	- 8,9
III	37,6	31,3	6,3	49,0	37,6	11,4	40,5	36,7	3,8
V	70,6	42,3	28,3	75,3	44,6	30,7	72,6	43,5	29,1
X	49,9	44,5	5,4	83,2	47,9	35,3	80,7	47,3	33,4
XI	40,7	40,5	0,2	67,4	41,7	25,7	62,3	67,9	- 5,6
XII	60,0	53,7	6,3	31,2	54,8	-23,6	98,5	80,6	17,9
∅	50,8	42,5	8,3	57,2	44,8	12,4	70,5	55,7	14,8
±s	15,2	10,9	9,2	18,8	8,6	20,6	21,9	15,0	18,3
	t = 2,387			t = 1,593			t = 2,140		

erforderlicher t-Wert für p = 0,05 : t = 2,447

∅ : Arithmetischer Mittelwert
s : Standardabweichung
x_i: Paardifferenz zwischen den Werten vor (v1) und nach (V2) Bestrahlung
V1 : Kontrollversuch
V2 : Bestrahlungsversuch

Tab. 7 a+b : Übersicht über die mittleren Organ-Radioaktivitäten von J-131 und J-125 in Schilddrüse, Leber, Niere und Milz bei 10 Kaninchen nach Bestrahlung. Organentnahme ca. 208 min nach Injektion von NaJ-131 und Insulin-J-125. (s: Standardabweichung)

a. Spezifische Radioaktivität in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ

Organ	Organgewicht ± s	Radioakt.-J-131 ± s	Gesamtradioakt.-J-125 ± s
Leber	-----	0,0239 ± 0,0088	0,0641 ± 0,013
Niere	-----	0,0648 ± 0,0280	0,0903 ± 0,018
Milz	-----	0,0238 ± 0,0099	0,0644 ± 0,018

b. Radioaktivität der Gesamtorgane in % der verabreichten Dosis

Organ	Organgewicht ± s	Radioakt.-J-131 ± s	Gesamtradioakt.-J-125 ± s
Schilddrüse	-----	0,74 ± 0,21	1,30 ± 0,33
Leber	101,8 ± 7,4	2,38 ± 0,74	6,40 ± 1,00
Niere	22,0 ± 1,8	1,39 ± 0,51	1,94 ± 0,272
Milz	1,4 ± 0,06	0,034 ± 0,015	0,091 ± 0,028

Tab. 8 a+b : Vergleich der mittleren Organ-Radioaktivitäten von J-131 und J-125 in Leber, Niere und Milz.

a. Radioaktivitäten von Niere und Milz in Abhängigkeit von den Leber-Radioaktivitäten (= 100%)

Organ		Leber	Niere	Milz
Radioakt.-J-131	pro Gramm Organ	100	271	99
	pro Gesamtorgan	100	58	1,4
Radioakt.-J-125	pro Gramm Organ	100	141	101
	pro Gesamtorgan	100	30	1,4

b. Radioaktivitäten von Leber und Milz in Abhängigkeit von den Nieren-Radioaktivitäten (= 100%)

Organ		Niere	Leber	Milz
Radioakt.-J-131	pro Gramm Organ	100	37	37
	pro Gesamtorgan	100	171	2,4
Radioakt.-J-125	pro Gramm Organ	100	71	71
	pro Gesamtorgan	100	329	4,7

Tab. 8c : Verhältnis der Radioaktivitäten von J-125 zu J-131 in Leber, Niere und Milz.
Radioaktivität-J-125 in % der Radioaktivität-J-131 (= 100%)

Organ	Leber	Niere	Milz
$\frac{\text{Radioakt.-J-125}}{\text{Radioakt.-J-131}}$	268	139	270

Die Werte pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan sind identisch.

Tab. 9 : Einzel- und Mittelwerte der Organgewichte und Organ-Radioaktivitäten von J-131 in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ in Leber, Niere und Milz, sowie pro Gesamtorgan bei Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 10 Kaninchen nach Bestrahlung.

L E B E R :

Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	93,5	0,0283	2,62
II	108,4	0,0102	1,12
III	99,1	0,0246	2,45
IV	94,2	0,0314	2,93
V	108,4	0,0195	2,14
VI	97,9	0,0376	3,65
VII	94,5	0,0330	3,09
X	111,1	0,0164	1,84
XI	99,0	0,0232	2,31
XII	112,3	0,0148	1,68
Ø	101,8	0,0239	2,38
± s	7,4	0,0088	0,74

N I E R E :

Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
20,1	0,0821	1,67
24,3	0,0256	0,65
21,3	0,0655	1,41
20,2	0,0895	1,82
23,4	0,0475	1,12
20,3	0,0972	1,99
20,9	0,1040	2,14
23,7	0,0401	0,96
21,4	0,0641	1,38
24,4	0,0324	0,80
22,0	0,0648	1,39
1,8	0,0280	0,51

M I L Z :

Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	1,46	0,0234	0,0342
II	1,31	0,0087	0,0114
III	1,38	0,0242	0,0334
IV	1,45	0,0300	0,0436
V	1,36	0,0176	0,0240
VI	1,44	0,0389	0,0562
VII	1,45	0,0337	0,0489
X	1,35	0,0153	0,0207
XI	1,45	0,0323	0,0469
XII	1,35	0,0139	0,0187
Ø	1,40	0,0238	0,0340
± s	0,06	0,0099	0,0150

S C H I L D D R Ü S E :

RA/Ges.Organ
0,84
0,44
0,84
0,92
0,64
1,04
0,95
0,53
0,71
0,49
0,74
0,21

Organentnahme ca 208 min nach Injektion von NaJ-131

RA: Radioaktivität

Ø : arithm. Mittelwert

s : Standardabweichung

Tab. 10: Einzel- und Mittelwerte der Organgewichte und Organ-Radioaktivitäten von J-125 in % der verabreichten Dosis pro Gramm Organ in Leber, Niere und Milz, sowie pro Gesamtorgan bei Leber, Niere, Milz und Schilddrüse von 10 Kaninchen nach Bestrahlung.

L E B E R :

Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	93,5	0,0724	6,83
II	108,4	0,0450	4,82
III	99,1	0,0649	6,39
IV	94,2	0,0748	7,11
V	108,4	0,0558	5,97
VI	97,9	0,0832	8,21
VII	94,5	0,0786	7,49
X	111,1	0,0534	5,87
XI	99,0	0,0633	6,23
XII	112,3	0,0496	5,51
Ø	101,8	0,0641	6,40
±s	7,4	0,0130	1,00

N I E R E :

Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
20,1	0,1005	2,00
24,3	0,0641	1,49
21,3	0,0915	1,93
20,2	0,1057	2,11
23,4	0,0801	1,85
20,3	0,1093	2,20
20,9	0,1165	2,46
23,7	0,0749	1,75
21,4	0,0891	1,89
24,4	0,0713	1,72
22,0	0,0903	1,94
1,8	0,0180	0,272

M I L Z :

Tier Nr.	Organgew.(g)	RA/Gramm	RA/Ges.Organ
I	1,46	0,0638	0,0931
II	1,31	0,0454	0,0595
III	1,38	0,0650	0,0697
IV	1,45	0,0896	0,0533
V	1,36	0,0392	0,1201
VI	1,44	0,0834	0,1072
VII	1,45	0,0739	0,0629
X	1,35	0,0466	0,1192
XI	1,45	0,0822	0,0747
XII	1,35	0,0553	0,1299
Ø	1,40	0,0644	0,0910
±s	0,06	0,0180	0,0280

S C H I L D D R Ü S E :

RA/Ges.Organ
0,99
1,76
1,24
1,06
1,46
0,91
0,84
1,61
1,51
1,62
1,30
0,33

Organentnahme ca 208 min nach Injektion von Insulin-J-125

RA: Radioaktivität

Ø : arithm. Mittelwert

s : Standardabweichung

Zu Abb. 1 (S.57) :

Auftrennung des Jodierungsansatzes durch Gelfiltration auf Sephadex G 5o.

Die ersten 35 Fraktionen (1 Fraktion ≙ 1o Tropfen) enthielten praktisch keine Radioaktivität. Danach erschien die Radioaktivität des ins Insulin eingebauten ^{125}J ("Insulin-Peak", Fraktionen 39 - 46). Der deutlich davon abgesetzte zweite Gipfel ("Salt-Peak", Fraktionen 74 - 89) stellt die Radioaktivität des freien ^{125}Jodids dar.
Für die Tierversuche wurden die Fraktionen 4o - 44 des Insulin-Peaks verwendet.

Zu Abb. 6 - 8 (S.61 - 63) :

Schwund der Radioaktivtät von $Na^{131}J$ (Abb. 6), der ^{125}J-Gesamtradioaktivität (Abb. 7) sowie der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren ^{125}J-Radioaktivität (Abb. 8) aus dem Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die Radioaktivität der 1o min nach der Injektion von $Na^{131}J$ (Abb. 6) und ^{125}J-Insulin (Abb. 7 und 8) gewonnenen Proben wurde jeweils als Ausgangswert gleich 1oo % gesetzt. Die übrigen Probenwerte wurden in Abhängigkeit davon halblogarithmisch aufgetragen. Aus dem geraden Anteil der Schwundkurve läßt sich die Halbwertszeit (HWZ) der langsamen Schwundkomponente a_1 graphisch bestimmen. Nach Extrapolation der Geraden a_1 zur Ordinate wurden die extrapolierten Werte von den korrespondierenden Werten des gekrümmten Kurventeils subtrahiert. Aus den Differenzwerten resultierte die Gerade a_2, aus welcher sich die HWZ der schnellen Schwundkomponente a_2 ergab. Die vertikalen Striche in der Schwundkurve stellen die Standardabweichungen der jeweils aus den Einzelwerten von 12 Kaninchen errechneten Mittelwerte dar (vgl. Tab. 1 - 5).

Zu Abb. 9 (S.64) :

Darstellung der Unterschiede im Schwundverhalten der Radioaktivität von $Na^{131}J$, der ^{125}J-Gesamtradioaktivität und der mit Trichloressigsäure (TCA) fällbaren ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor Bestrahlung und Gegenüberstellung des Bestrahlungsversuch.

Die Radioaktivität der verabreichten Dosis von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin wurde jeweils als Ausgangswert gleich 1oo % gesetzt. Da sich diese Werte auf je 1oo ml Standardlösung beziehen, wurden die Originalmesswerte der fünf Serumproben zu je 1 ml auf 1oo ml Serum umgerechnet und in Abhängigkeit vom Ausgangswert halblogarithmisch aufgetragen.

Vor und nach Bestrahlung schwanden ca. 8o % des injizierten ^{125}J-Insulins und ca. 9o % des $Na^{131}J$ schon innerhalb der ersten 1o min aus der Blutbahn (Vgl. Tab. 5).

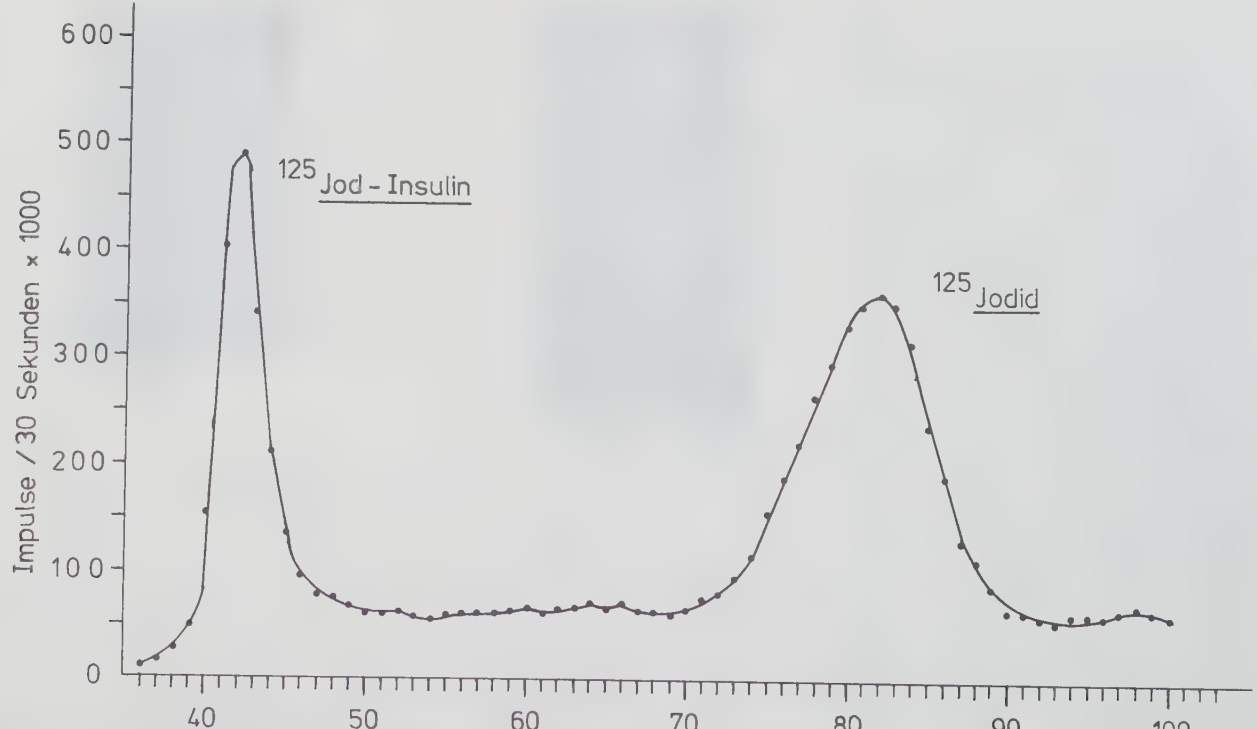


Abb. 1 Auftrennung des Jodierungsansatzes durch Gelfiltration auf Sephadex G 50

a

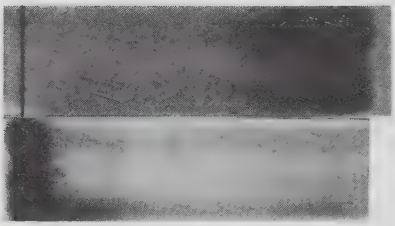


Abb. 2:

b

- ⟶ +

a

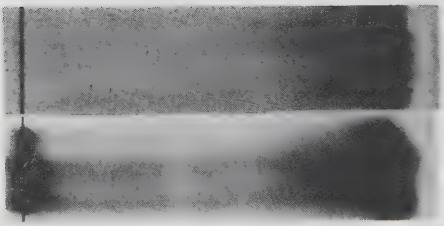


Abb. 3:

b

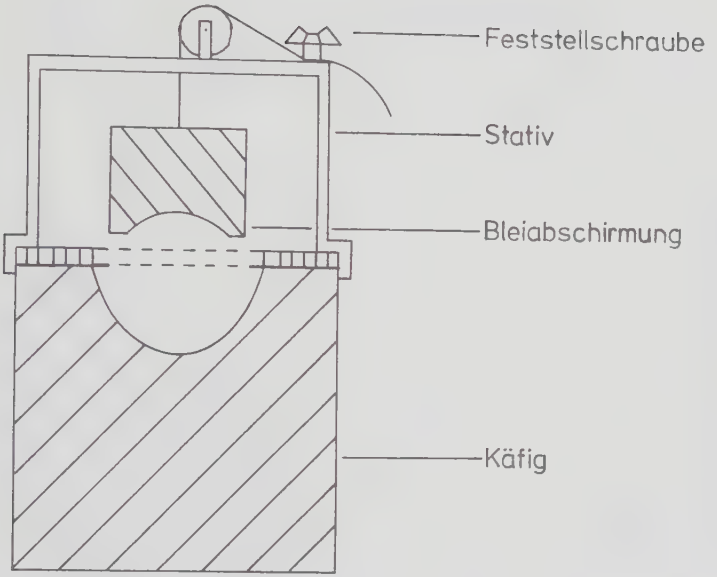
Abb. 2 und 3 :

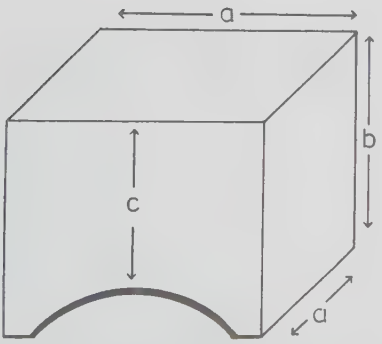
Nachweis und Charakterisierung des für die Tierversuche verwendeten ^{125}J-Rinderinsulins durch Papierelektrophorese und Autoradiographie.

In Abb. 2 wurden o,37 µg ^{125}J-Rinderinsulin und 25o µg Humanalbumin und in Abb. 3 zusätzlich 54 µg nichtradioaktives autologes Insulin (Alt-Insulin vom Rind, Farbwerke Hoechst) aufgetragen. Die etwas kurze Wanderstrecke in Abb. 2 erklärt sich aus einem technischen Mangel (Spannungsabfall).

Das markierte Insulin bleibt in Abwesenheit von autologem Trägerinsulin an der Auftragstelle liegen (Abb. 2b), während Humanalbumin zur Anode hin wandert (Abb. 2a). Durch Zugabe von nichtradiaktivem Trägerinsulin im Überschuss (Abb. 3) wird der größte Teil des markierten Insulins mobilisiert und wandert bis in Höhe der Albuminbande.

a = mit Amidoschwarz 1o B gefärbter Papierstreifen
b = Autoradiogramm





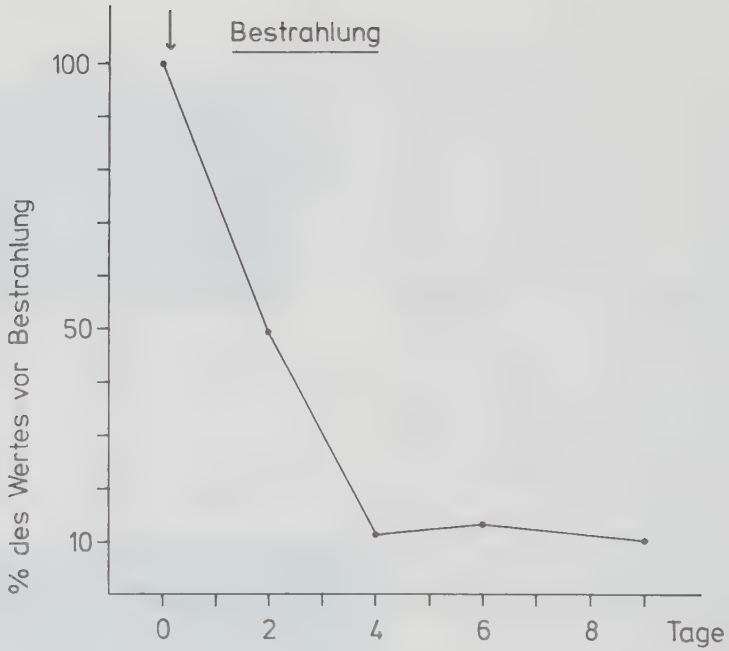
Bleiabschirmung

a = 9,5 cm
b = 8,0 cm
c = 6,5 cm

Abb. 4 :

Schematische Darstellung der Vorrichtung für die Nierenabschirmung bei der Bestrahlung eines Kaninchens.

Die obere Abbildung zeigt die fertig aufgebaute Versuchsanordnung in der Frontalansicht, unten sind Form und Abmessungen der Bleiabschirmung dargestellt.



Tage nach Bestrahlung	0	2	4	6	9
Leukozytenhahl pro µl	11500	5600	1300	1500	1100
% des Ausgangswertes	100	49	11	13	10

Abb. 5 :

Abfall der Leukozytenzahl im Blut nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (außer Nieren) mit einer Dosis von 7oo R beim Kaninchen.

Die Leukozyten wurden jeweils in einer Neubauer-Zählkammer gezählt und der Wert unmittelbar vor Bestrahlung gleich 1oo % gesetzt.
Die Leukozytenzahl fiel sofort nach Bestrahlung stark ab und stellte sich nach kurzer Zeit auf ca. 11 % des Ausgangswertes ein. Dieser Wert blieb über mehrere Tage annähernd konstant.

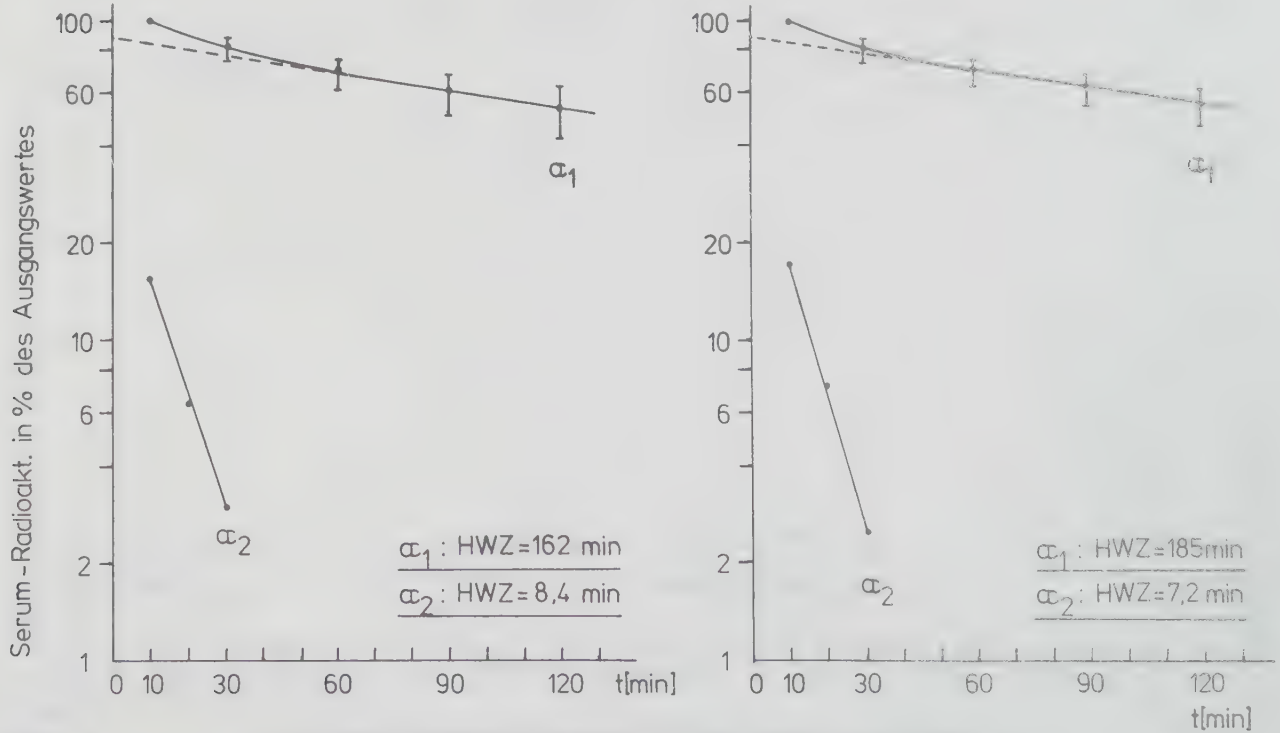


Abb. 6 Schwund der Radioaktivität von NaJ-131 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung b. nach Bestrahlung

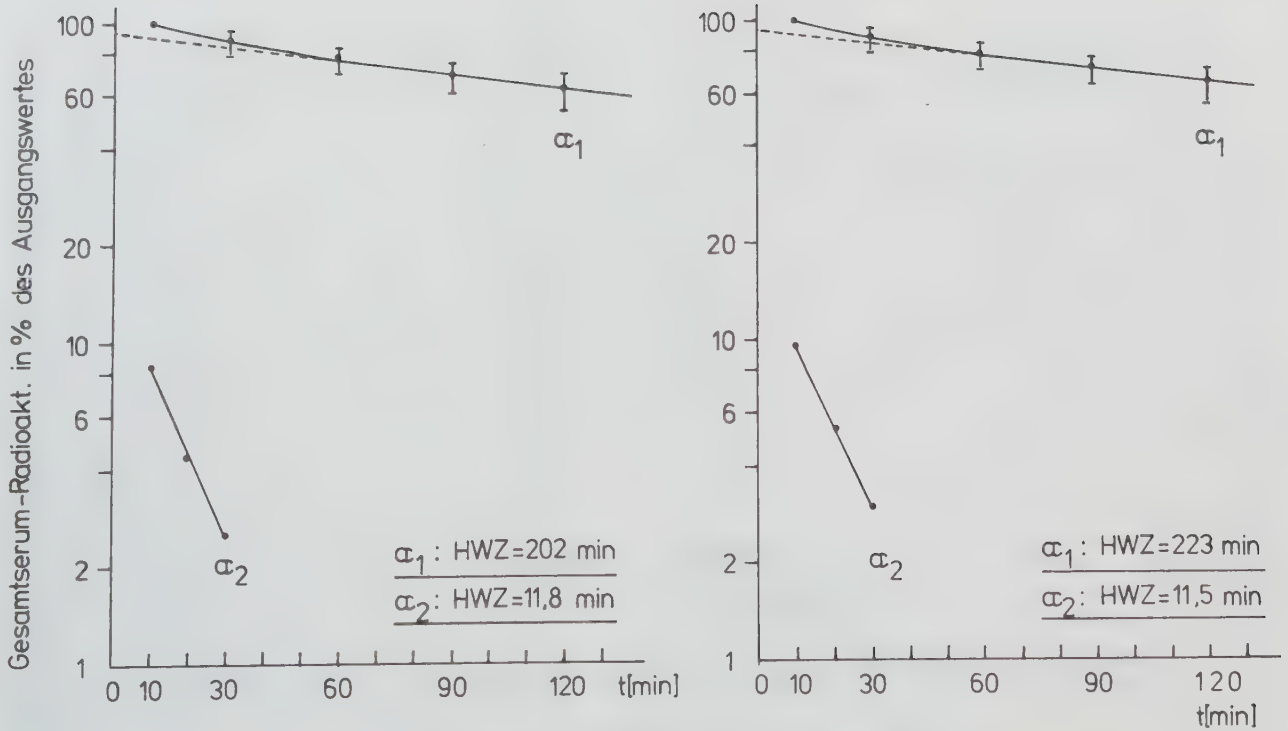


Abb. 7 Schwund der Gesamtradioaktivität-J-125 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung

b. nach Bestrahlung

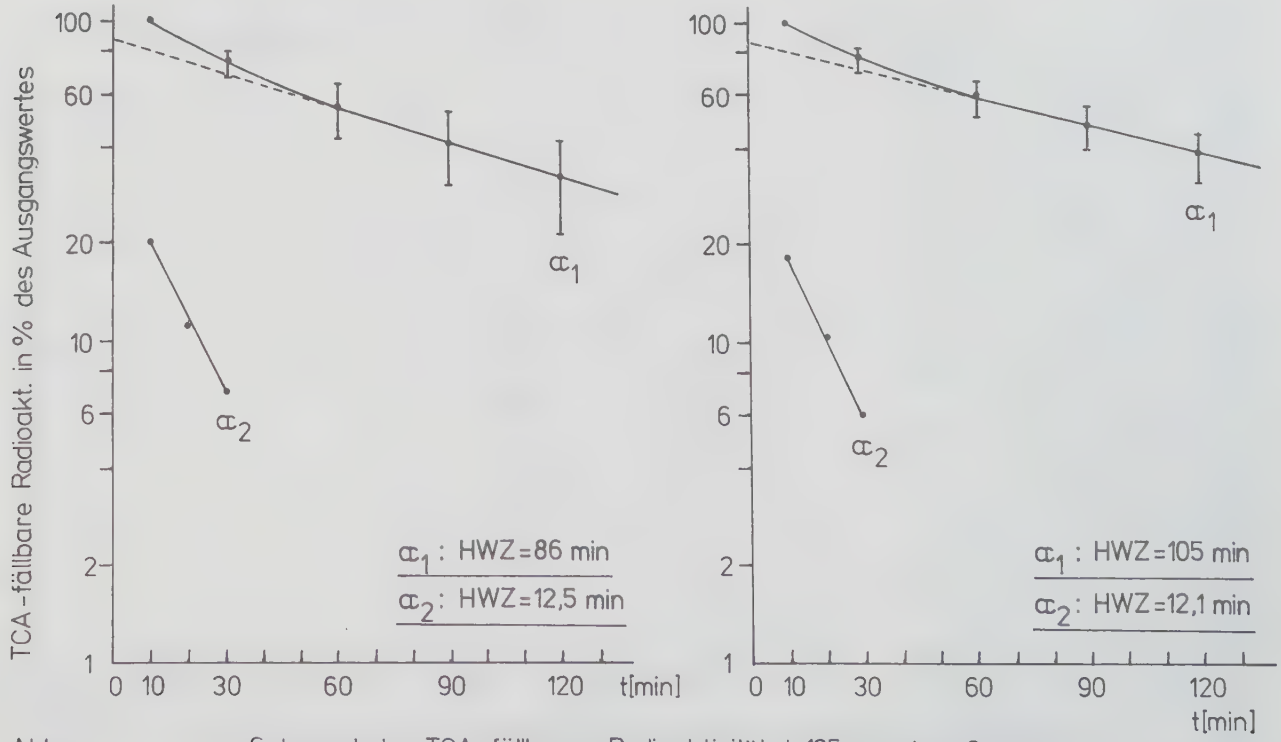


Abb. 8 Schwund der TCA-fällbaren Radioaktivität-J-125 aus dem Serum

a. vor Bestrahlung

b. nach Bestrahlung

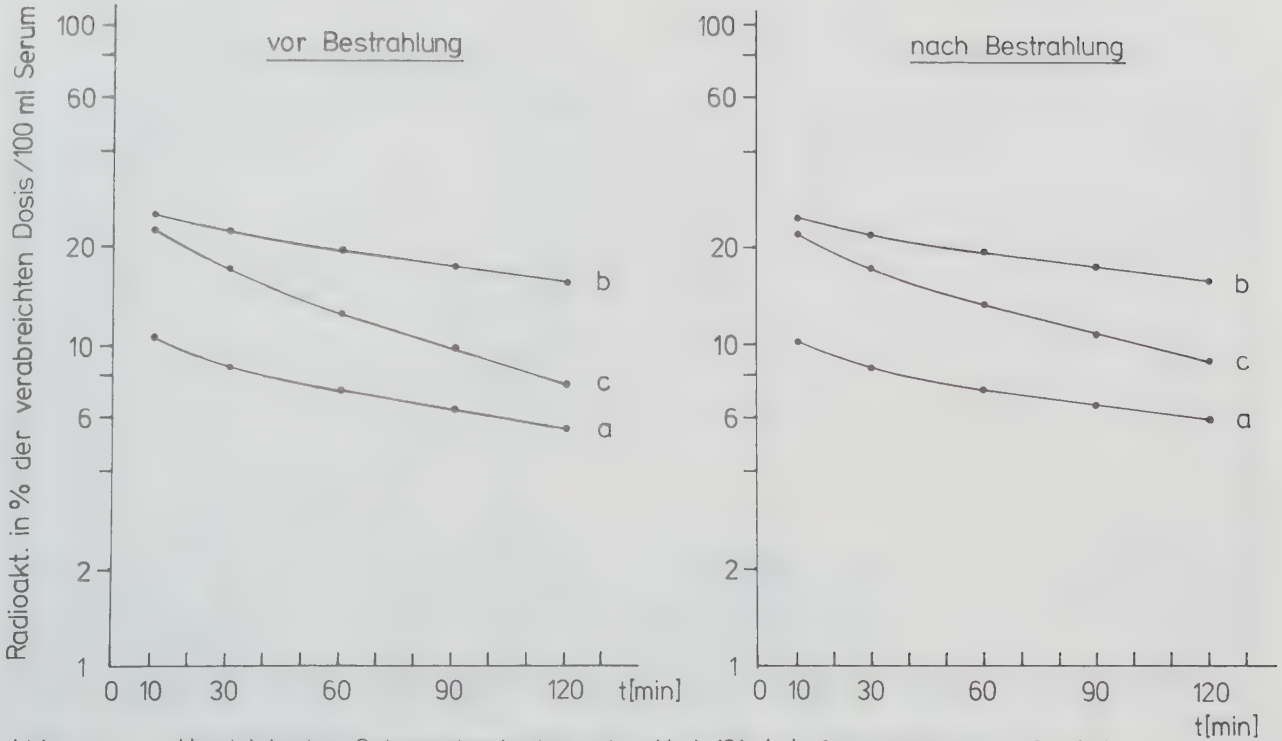


Abb. 9 Vergleich des Schwundverhaltens der NaJ-131-(a), Gesamtserum-J-125-(b) und der TCA-fällbaren (c) Radioaktivität im Serum

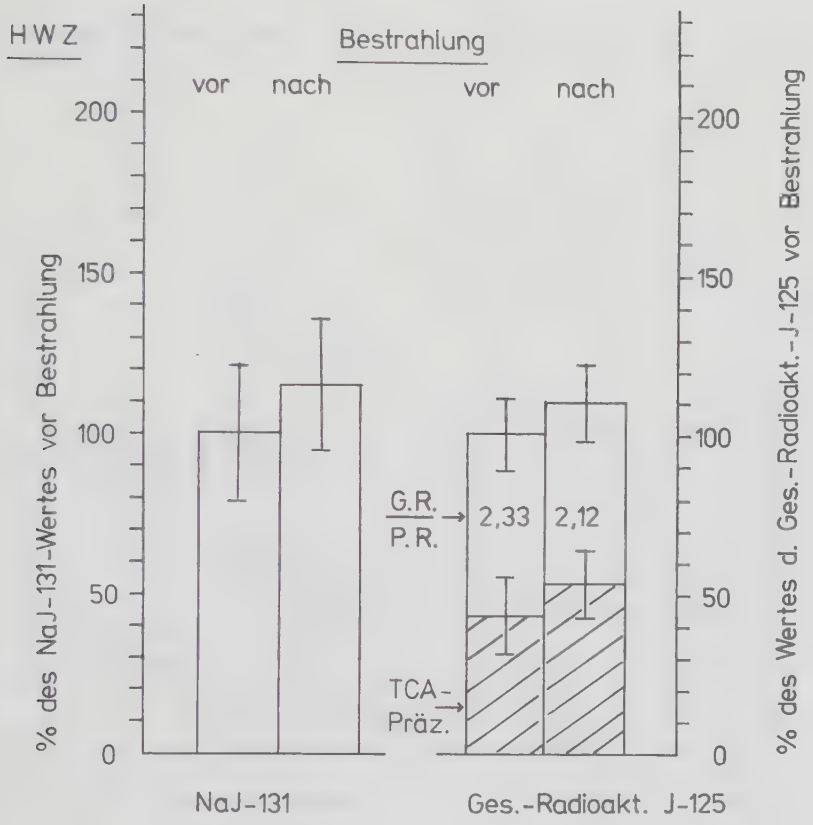


Abb. 1o :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der langsamen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$- (linker Teil der Abb.) und der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität (rechter Teil der Abb.) wurden jeweils gleich 1oo % gesetzt. Die schraffierten Felder stellen jeweils die HWZ des mit TCA präzipitierbaren Anteils (TCA-Präz.) der ^{125}J-Gesamtradioaktivität dar, wobei die Zahlen innerhalb der Säulen das Schwundverhältnis der beiden Radioaktivitäten zueinander angeben (G.R./P.R.). Weitere Zahlenwerte, welche die Relationen der übrigen Säulen zueinander verdeutlichen, siehe Tab. 1 (V2/V1 bzw. B/A). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.

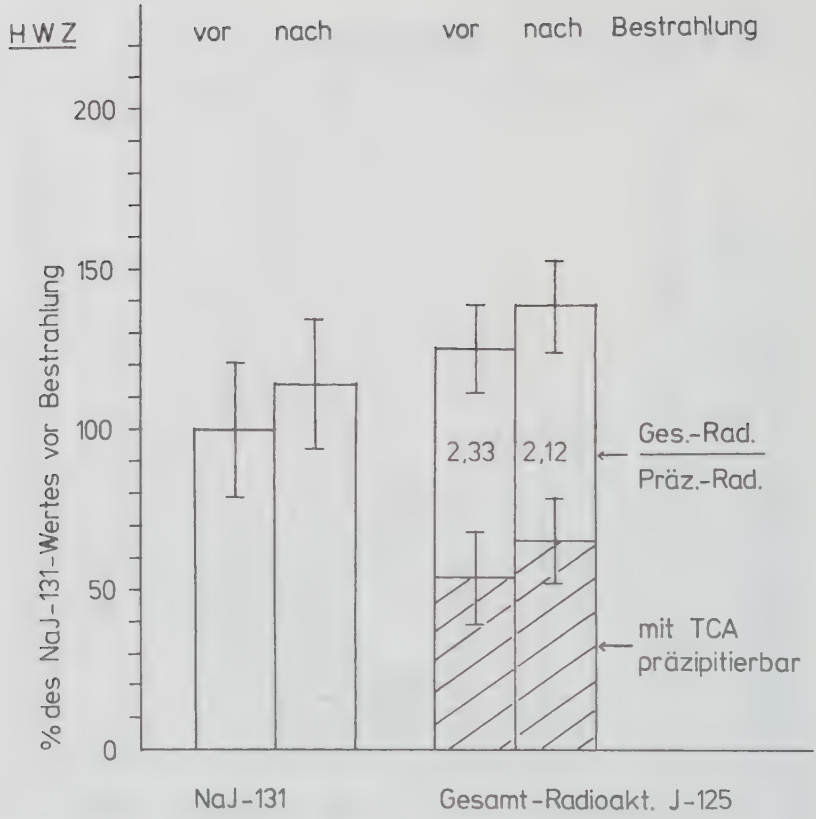


Abb. 11 :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der langsamen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Radioaktiviät im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$-Radioaktivität wurde gleich 1oo % gesetzt, und die übrigen Halbwertszeiten in Abhängigkeit davon aufgetragen. Die schraffierten Felder stellen jeweils die HWZ des mit TCA präzipitierbaren Anteils der ^{125}J-Gesamtradioaktivität dar, wobei die Zahlen innerhalb der Säulen das Schwundverhältnis der beiden Radioaktivitäten zueinander angeben (Ges. Rad./Präz. Rad.). Weitere Zahlenwerte, welche die Relationen der übrigen Säulen zueinander verdeutlichen, siehe Tab. 1 (V2/V1 bzw. B/A). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die Standardabweichungen s an.

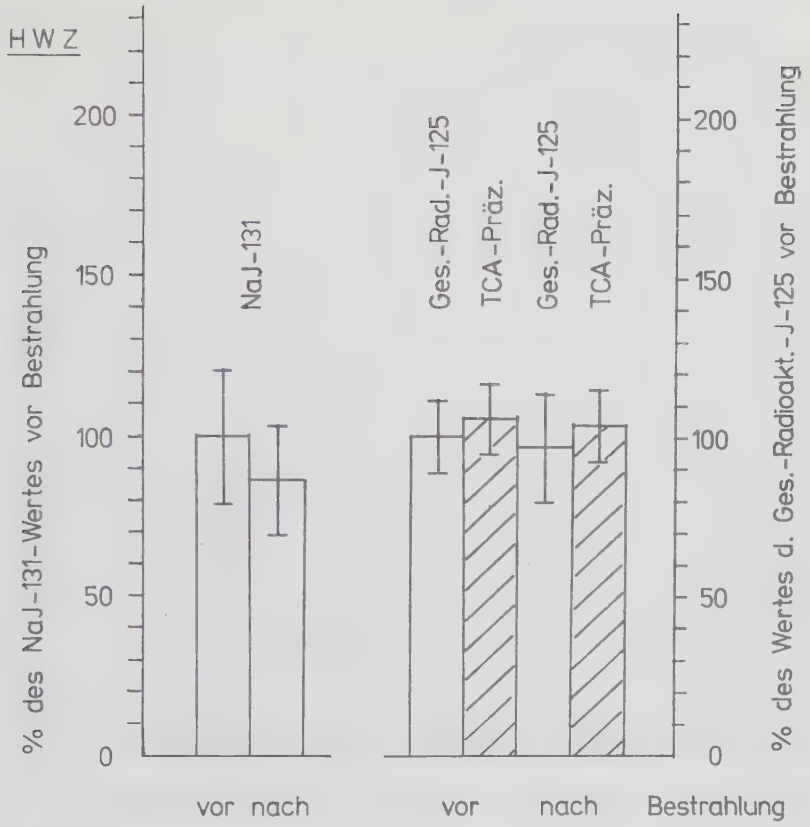


Abb. 12 :

Vergleich der mittleren Halbwertszeiten (HWZ) der schnellen Schwundkomponente von $Na^{131}J$-, ^{125}J-Gesamtserum- und TCA-fällbarer ^{125}J-Radioaktivität im Serum von 12 Kaninchen vor und nach Bestrahlung.

Dazu wurde die HWZ des Schwundes der $Na^{131}J$- (linker Teil der Abb.) und der ^{125}J-Gesamtserum-Radioaktivität (rechter Teil der Abb.) jeweils gleich 1oo % gesetzt.
Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.
TCA-Präz.: Mit TCA fällbarer Anteil der ^{125}J-Gesamtserumradioaktivität.
Vgl. Tab. 2 .

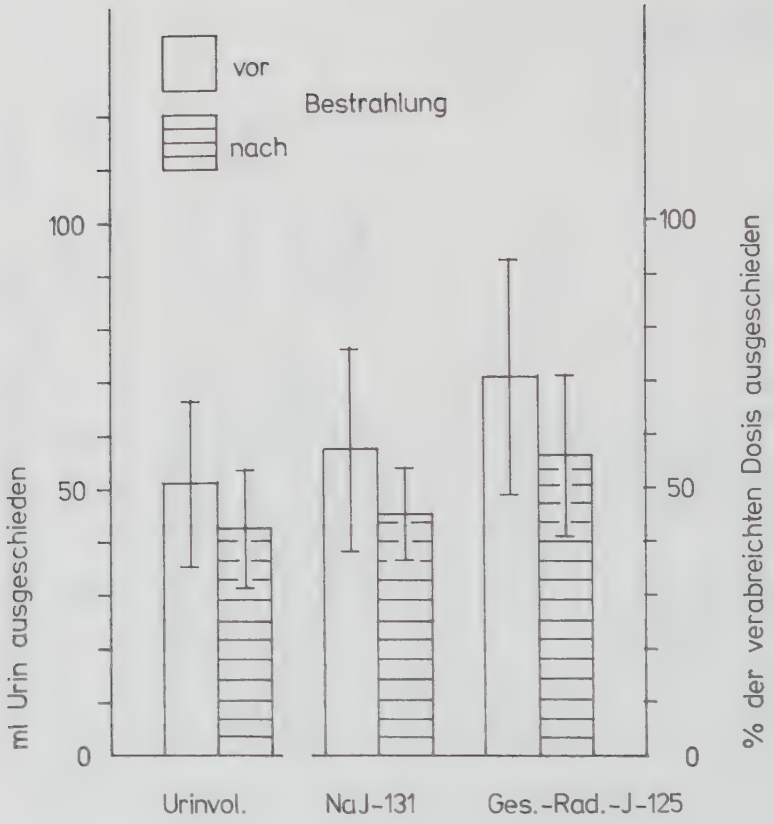


Abb. 13 :

Vergleich der Mittelwerte der Urinvolumina und Urinradioaktivitäten im Kontroll- und Bestrahlungsversuch nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin bei 7 Kaninchen.

Aufgetragen wurden jeweils die während einer Sammelperiode von 3 1/2 h ausgeschiedenen Urinvolumina in ml (linker Teil der Abb.) und die darin enthaltenen Radioaktivitätsmengen, ausgedrückt in % der verabreichten Dosis (rechter Teil der Abb.). Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die zugehörigen Standardabweichungen s an.
Vgl. Tab. 6.

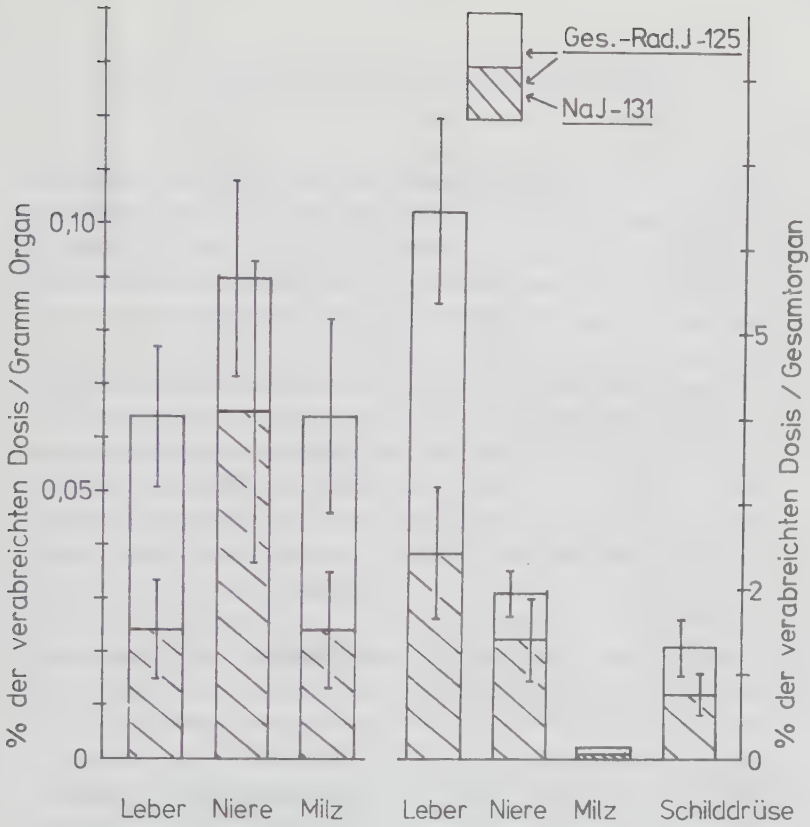


Abb. 14 :

Vergleich der mittleren Radioaktivitäten in Leber, Niere, Milz und Schilddrüse 3 1/2 h nach Injektion von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin bei 1o Kaninchen nach Bestrahlung.

Aufgetragen wurden die Radioaktivitäten pro Gramm und pro Gesamt-Organ, jeweils in % der verabreichten Dosis. Die vertikalen Striche am Oberrand der Säulen geben die Standardabweichungen s an.
Die Unterschiede im Verteilungsmuster pro Gramm Organ und pro Gesamtorgan rühren von den Gewichtsunterschieden zwischen Leber, Niere und Milz her. Außerdem wird durch den Vergleich zwischen Gesamtsäule und schraffiertem Anteil der unterschiedliche Gehalt der Organe an den vom $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin stammenden Radioaktivitäten sichtbar.
Vgl. Tab. 7 und 8.

G) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ALLGOOD, J.W.: The renal clearance of ^{131}I during the infusion of $Na^{131}I$ and ^{131}I-insulin. Diabetes 1o, 7-11 (1961)

ARQUILLA, E.R., OOMS, H., MERCOLA, K.: J. Clin. Invest. 47, 474 (1968) zit. nach CSORBA, T.R., GATTNER, H.-G.: Cross-linking of insulin induced by iodination. Horm. Metab. Res. 2, 3o5-3o6 (197o)

BECK, L.V., FEDYNSKYJ, N.: Evidence from combined immunoassay and radioautography procedures that intact ^{125}I-insulin molecules are concentrated by mouse kidney proximal tubule cells. Endocrinology 81, 475-485 (1967)

BENNHOLD, H., KALLEE, E.: Comparative studies on the half-life of ^{131}I-labeled albumins and nonradioactive human serum albumin in a case of analbuminemia. J. Clin. Invest. 38, 863-872 (1959)

BERMAN, M.: Iodine kinetics. Aus: Berson, S.A.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Band 1. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1972, pp. 172-2o3

BERSON, S.A., YALOW, R.S.: Radioimmunoassay. Aus: Berson, S.A., Yalow, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Band 2A. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1973, pp. 84-135

BERSON, S.A., YALOW, R.S., VOLK, B.W.: In vivo and in vitro metabolism of ^{131}I-insulin and ^{131}I-glucagon in normal and cortisone-treated rabbits. J. Lab. Clin. Med. 49, 331-342 (1957)

BERSON, S.A., YALOW, R.S., BAUMAN, A., ROTHSCHILD, M.A., NEWERLY, K.: ^{131}I-insulin metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J. Clin. Invest. 35, 17o (1956)

BOLINGER, R.E., SLINKER, B.J.: Effect of carbon tetrachloride on distribution and disappearance of labeled insulin

in rabbit serum. Proc. Soc. Exp. Biol. 88, 574 (1955)

BRODAL, B.P., ASSEV, S., EEG-LARSEN, N.: Degradation studies of insulin in the isolated perfused rat liver, with and without blocked RES. Horm. Metab. Res. 3, 217-218 (1971)

CANTRELL, J.W., HOCHHOLZER, J.M., FRINGS, C.S.: Effect of hemolysis on the apparent concentration of insulin in plasma.Clin. Chem. 18(11), 1423-1425 (1972)

CHALLONER, D.R.: Degradation of porcine insulin and proinsulin by rat adipose tissue. Diabetes 2o, 276-281 (1971)

CORVILAIN, J., BRAUMAN, H., DELCROIX, C., TOUSSAINT, C., VEREERSTRAETEN, P., FRANCKSON, J.R.M.: Labeled insulin catabolism in chronic renal failure and in the anephric state. Diabetes 2o, 467-475 (1971)

COSTINER, E., OPRESCU, M., NESTOR, M.: The influence of estrogens and androgens on ^{131}I-insulin metabolization by the "in vitro" isolated and perfused rat liver. Rev. Roum. Med.-Endocrinol. 13, 23-3o (1975)

CROFFORD, O.B., ROGERS, N.L.,RUSSELL, W.G.: The effect of insulin on fat cells. Diabetes 21 (Suppl. 2), 4o3-413 (1972)

D'ADDABBO, A., KALLEE, E.: ^{131}J-Serumproteine und Schilddrüse. Z. Naturforschg. 14b, 24o-245 (1958)

D'ADDABBO, A., KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; V. Mitteilung. Protides of the biological fluids. Proc. 8th Coll. Bruges 196o, p. 255-258. Elsevier Publ. Co., Amsterdam-New York 1961

D'ADDABBO, A., KALLEE, E., LOHSS, F.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; IV. Mitteilung. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung IV, 279-294, 196o. Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 196o

D'ADDABBO, A., SEYBOLD, G., KALLEE, E.: Der Einfluss von Hydrochlorothiazid auf die Insulinwirkung und den Abbau von ^{131}J-Insulin beim Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 138, 1o5-115 (1964)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H.: Degradation of ^{131}I-insulin by liver and kidney in vivo. Proc. Soc. Exp. Biol. 87, 352-

355 (1954)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H.: The fate of insulin in altered metabolic states. Diabetes 4, 8-12 (1955)

ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H., LEE, N.D.: Distribution and degradation studies with ^{131}I-insulin. J. Clin. Invest. 33, 1252-126o (1954)

FALTA, W.: Über einen Insulin-refraktären Fall von Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 3, 1315 (1924)

FERNANDEZ-CRUZ, A., GARCIA HERMIDA, O., LUQUE OTERO, M., CATALAN, R.E.: Human bile insulin sephadex fractions. Horm. Metab. Res. 5, 7o-74 (1973)

FESSLER, A., RUBINSTEIN, B., RUBINSTEIN, D., BECK, J.C.: Factors affecting the inactivation of ^{131}I-insulin by rat adipose tissue. Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, 457-463 (1971)

FRANCKSON, J.R.M., OOMS, H.A., ARNOULD, Y.: The role of the filtration process in the renal catabolism of labelled insulin. Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17, 965-969 (1972)

FREYCHET, P., KAHN, R., ROTH, J., NEVILLE, D.M.: Insulin interactions with liver plasma membranes. J. Biol. Chem. 247(12), 3953-3961 (1972)

FUSS, M., BERGANS, A., BRAUMAN, H., TOUSSAINT, C., VEREER-STRAETEN, P., FRANCKSON, M., CORVILAIN, J.: ^{125}I-insulin metabolism in chronic renal failure treated by renal transplantation. Kidney Int. 5, 372-377 (1974)

GARRAT, C.J.: Effect of iodination on the biological activity of insulin. Nature 2o1, 1324-1325 (1964)

GHIZARI, E., CULINA, F.: Action des radiations ionisantes sur la glucose-6-phosphate-déhydrogénase, la glucose-6-phosphatase et la lacticodéhydrogénase hépatiques chez la souris. Rev. Roum. Physiol. 1o, 79-84 (1973)

GRIMMINGER, H., KALLEE, E.: Die Inselzellhormone: Der Abbau von Insulin. Aus: E.F. Pfeiffer und Gen.: Diabetes mellitus, Band 1, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969, S. 257-28o

HAUGAARD, N., VAUGHAN, M., HAUGAARD, E.S., STADIE, W.C.: Studies of radioactive injected labeled insulin. J. Biol. Chem. 2o8, 549-563 (1954)

HOFMANN, M.: Einfluss der Ganzkörper-Röntgenbestrahlung mit 7oo R auf den Schwund von $Na^{131}J$ und ^{125}J-Insulin beim Kaninchen. Inaug.-Diss., Tübingen (1979), in Vorbereitung

HUNTER, W.M., GREENWOOD, F.C.: Preparation of ^{131}iodine labelled human growth hormone of high specific activity. Nature 194, 495 (1962)

HUTH, F., HEINZLER, F., GÜNTHER, D.: Strahleneffekte an Nieren nicht- und heminephrektomierter Kaninchen. Verh. Deutsch. Ges. Path. 56, 467-472 (1972)

IZZO, J.L., RONCONE, A., IZZO, M.J.: Degradation of ^{131}I-proinsulin and ^{131}I-insulin by rat liver, kidney, and muscle extracts. Fed. Proc. 3o(2), 193 (1971)

IZZO, J.L., RONCONE, A., IZZO, M.J., FOLEY, R., BARTLETT, J.W.: Degradation of ^{131}I-insulins by rat liver. J. Biol. Chem. 247, 1219-1226 (1972)

JØRGENSEN, K.: ^{125}I-insulin as a tracer of insulin in different chemical processes. J. of labelled compounds 1, 323 (1966), Abstract

KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; I. Mitteilung (Nachweis). Z. Naturforschg. 7b, 661-663 (1952)

KALLEE, E.: Über ^{131}J-signiertes Insulin; II. Mitteilung: Anwendungsbereich und Grenzen der Nachweismethode. Klin. Wschr. 32, 5o8-5o9 (1954a)

KALLEE, E.: Detection of trace proteins. Radioisotope Conference 1954b, Vol. I., S. 33o. (Proc. 2nd Conference Oxford, 19-23 July), hrsg. v. J.E. Johnston, Butterworth Publ. Co., London 1954

KALLEE, E.: Die Bedeutung der Radioisotope für papierelektrophoretische und immunelektrophoretische Untersuchungen. Ergebn. Labor.-Med. 3, 1o9-114 (1967)

KALLEE, E.: Die Inselzellhormone: Radiojodiertes Insulin. Aus: E.F. Pfeiffer und Gen.: Diabetes mellitus, Band 1. J.F. Lehmanns Verlag, München 1969, S. 247-255

KALLEE, E., SEYBOLD, G.: Über ^{131}J-signiertes Insulin, III. Mitteilung (Verteilung im Rattenorganismus). Z. Naturforschg. 9b, 3o7-319 (1954)

KERP, L., STEINHILBER, S., KIELING, F., SIHLER, K., HOFFMANN, G.: Trennung der Strahlenschädigungsprodukte von ^{131}J-Insulin und Untersuchung ihrer Eigenschaften. Nucl. Med. 6, 159-169 (1967)

KLEIBEL, F.: Die allgemeine Strahlenreaktion in der Klinik. Aus: Kärcher, K.-H.: Einführung in die klinisch-experimentelle Radiologie. Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin, 1964, S. 365-4o1

LAUSON, H.D.: Metabolism of antidiuretic hormones. Amer. J. Med. 42, 713 (1967)

LEE, N.D.: The specificity of the interaction of ^{131}I-insulin with tissue. Endocrinology 65, 347-356 (1959)

LERMAN, J.: Insulin resistance. The role of immunity in its production. Amer. J. Med. Sc. 2o7, 354 (1944)

LOWELL, F.C.: Evidence for the existance of two antibodies for crystalline insulin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49, 5o (1942)

LOWELL, F.C.: Immunologic studies in insulin resistance II: The presence of a neutralizing factor in the blood exhibiting some characteristics of an antibody. J. Clin. Invest. 23, 233 (1944)

MAACK, T.: Renal handling of low molecular weight proteins. Amer. J. Med. 58, 57-64 (1975)

MATTHEWS, C.M.E.: The theory of tracer experiments with ^{131}I-labelled plasma proteins. Phys. Med. Biol. 7, 115 (1957)

MIRSKY, J.A.: Diabetes 13, 225-229 (1964), zit. nach WISHER, M.H., DROHN, D.I., SÖNKSEN, P.H., THOMAS, J.H.: The insulin-degrading activity of plasma-membrane fractions from rat liver. Biochem. Soc. Trans. 5(1), 313-316 (1977)

NARAHARA, H.T., EVERETT, N.B., SIMMONS, B.S., WILLIAMS, R.H.: Metabolism of insulin-^{131}I and glucagon-^{131}I in the kidney of the rat. Amer. J. Physiol. 192, 227-231 (1958)

NAVALESI, R., PILO, A., FERRANNINI, E.: Insulin kinetics after portal and peripheral injection of ^{125}I-insulin. II. Experiments in the intact dog. Am. J. Physiol. 6, 163o-1636 (1976)

NERLI, A.: Ricerche istologiche sul connettivo reticolare e sulle membrane basali del rene irradiato. Radiotherapia Radiobiologia fis. Med. 13, 112-123 (1958)

OEFF, K.: Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen. I. Methodische Grundlagen. Z. ges. exp. Med. 123, 294-3o8 (1954a)

OEFF, K.: Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen. III. Versuche an normalen Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 123, 434-441 (1954b)

OKADA, S., KALLEE, E.: Effect of X-rays on mitochondrial desoxyribonuclease II. Exp. Cell Res. 11, 212-214 (1956)

OOMS, H.A., BRUNENGRABER, H., FRANCKSON, J.R.N.: Hepatic influence on labelled insulin metabolism. Acta Diabet. Lat. 5, 162-176 (1968a)

OOMS, H.A., ARNOULD, Y., ROSA, U., PENNISI, G.F., FRANCKSON, J.R.M.: Clearances métaboliques globales de l'insuline cristalline et d'insulines substituées au radioiode. Path.-Biol. 16(5-6), 241-245 (1968b)

PALMER, D.L., BOLINGER, R.E.: Effect of nephrectomy and splanchnicectomy on plasma disappearance of labeled insulin in the rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. 1o7, 8o9-812 (1961)

PATT, H.M., BRUES, A.M.: In: A. Hollaender, Radiation Biology, McGraw Hill, New York 195o, p. 935-947

PFEIFFER, E.F., DITSCHUNEIT, H., FEDERLIN, K.: Die Inselzellhormone: Die Immunologie des Insulins. Aus: E.F. Pfeiffer und Gen.: Handbuch des Diabetes mellitus, Band 1. J.F. Lehmanns Verlag, München 1969, S. 155-2o1

RABKIN, R., RUBENSTEIN, A.H., COLWELL, J.A.: Glomerular filtration and proximal tubular absorption of ^{125}I-insulin. Am. J. Physiol. 223(5), 1o93-1o97 (1972)

RAGHURAMULU, N., RAO, B.S.: Stability of ^{125}I-labeled insu-

lin used in radioimmunoassay of insulin. J. Nucl. Med. 13, 621-623 (1972)

RICKETTS, H.T., WILDBERGER, H.L., REGUT, L.: The role of the kidney in the disposal of insulin in rats. Diabetes 12, 155-161 (1963)

RIGGS, D.S.: Quantitative aspects of iodure metabolism in man. Pharm. Rev. 4, 284-37o (1952)

RITZL, F., FEINENDEGEN, L.E.: In vivo determination of site and rate of insulin catabolism using the double tracer technique with ^{51}Cr and ^{131}I. In: Dynamic studies with radioisotopes in medicine. pp. 57-68, 1971 (pers. Mitteilung)

SARRE, H., MOSER, F.: Bestrahlungsfibrose, Bestrahlungsnephritis und isolierte Hypertonie nach Röntgenbestrahlung der Nieren. Deutsch. Med. J. 7, 232-241 (1961)

SCHIFF, D., ARANDA, J.V., CHAN, G., COLLE, E., STERN, L.: Metabolic effects of exchange transfusions I. J. Pediatr. 78, 6o3-6o9 (1971)

SCOTT, G.W., PROUT, T.E., WEAVER, J.A., ASPER, S.P.: A comparison of the behaviour of insulin and insulin labeled with ^{131}I in serum. Diabetes 7, 38 (1958)

SILVERS, A., SWENSON, R.S., FARQUHAR, J.W., REAVEN, G.M.: Derivation of a 3-compartment-model describing disappearance of ^{131}I-insulin in man. J. Clin. Invest. 48, 1461-1469 (1969)

SODOYEZ, J.C., SODOYEZ-GOFFAUX, F., GOFF, M.M., ZIMMERMAN, A.E., ARQUILLA, E.R.: ^{127}I- or carrier-free ^{125}I-monoiodoinsulin. J. Biol. Chem. 25o, 4268-4277 (1975)

SOTTIURAI, V.: The role of the convoluted segment of the proximal tubule in the disposal of ^{131}I-insulin in the rat kidney. Am. J. Anat. 14o(2), 181-19o (1974)

STEIN, O., GROSS, J.: The localization and metabolism of ^{131}I-insulin in the muscle and some other tissues of the rat. Endocrinology 65, 7o7-716 (1959)

STIMMLER, L.: Disappearance-rate of insulin. Lancet 2, 1o78 (1966)

SWENSON, R.S., SILVERS, A., PETERSEN, D.T., KOHATSU, S., REAVEN, G.M.: Effect of nephrectomy and acute uremia on plasma insulin-^{125}I removal rate. J. Lab. Clin. Med. 77(5), 829-837 (1971)

TAPLIN, G.V., MEREDITH, O.M., KADE, H., WINTER, C.C.: J. Lab. Clin. Med. 48, 866 (1956),zit. nach: D'ADDABBO, A., SEYBOLD, G., KALLEE, E.: Der Einfluss von Hydrochlorothiazid auf die Insulinwirkung und den Abbau von ^{131}J-Insulin beim Kaninchen. Z. ges. exp. Med. 138, 1o5-115 (1964)

TERRIS, S., STEINER, D.F.: Retention and degradation of ^{125}I-insulin by perfused livers from diabetic rats. J. Clin. Invest. 57, 885-896 (1976)

TOMIZAWA, H.H.: J. Biol. Chem. 273, 428 (1962), zit. nach: BRODAL, B.P., ASSEV, S., EEG-LARSEN, N.: Degradation studies of insulin in the isolated perfused rat liver, with and without blocked RES. Horm. Metab. Res. 3, 217-218 (1971)

TOMIZAWA, H.H., NUTLEY, M.L., NARAHARA, H.T., WILLIAMS, R.H.: Inactivation of insulin by rat liver extracts. J. Amer. Chem. Soc. 76, 3357-3358 (1954)

VAN ORDEN, D.E.: Factors affecting the stability of radioiodinated insulin during storage. J. Lab. Clin. Med. 79 (3), 47o-479 (1972)

WALTER, E.: Biomathematik für Mediziner. Teubner Verlag Stuttgart 1975, S. 85-88

WEISS, G.: Untersuchungen zur Immunologie des Insulins. Inaug.-Diss., Tübingen (1968)

WILDBERGER, H.L., RICKETTS, H.T., REGUT, L.: Degradation of insulin by tissue extracts of normal and nephrotic rats. Proc. Soc. Exp. Biol. 112, 168-17o (1963)

WILLIAMS, R.H.: Insulin distribution and degradation. Metabolism 5, 128-136 (1956)

WILLIAMS, R.H., ELGEE, N.J., LEE, N.D., HOGNESS, J.R., WONG, T.: Insulin metabolism. Trans. Ass. Amer. Physcns. 66, 137-143 (1953)

WISHER, M.H., DRON, D.I., SÖNKSEN, P.H., THOMAS, J.H.: The insulin-degrading activity of plasma-membrane fractions from rat liver. Biochem. Soc. Trans. 5(1), 313-316 (1977)

YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Chemical and biological alterations induced by irradiation of ^{131}I-labelled human serum albumin. J. Clin. Invest. 36, 44-5o (1957)

YALOW, R.S., BERSON, S.A.: State of hormones in blood. Aus: Berson, S.A., Yalow, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Band 2A. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1973a, pp. 155-157

YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Radioimmunoassay. Aus: Berson, S.A., Yalow, R.S.: Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Band 2B. North-Holland Publishing Co., Amsterdam-London, 1973b, pp. 864-87o

YOSHIOKA, R.: On the insulin metabolism with ^{131}I-insulin. Folia Endocr. Jap. 35, 297-298 (1959)

ZAHARKO, D.S., BECK, L.V., BLANKENBAKER, R.: Role of the kidney in the disposal of radioiodinated and nonradioiodinated insulin in dogs. Diabetes 15, 68o (1966)

Herrn Professor Dr. med. E. Kallee danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. med. W. Heinzel vom Pathologischen Institut und Herrn Prof. Dr. rer. nat. G. Breitling, Herrn Dr. rer. nat. W. Seeger und Herrn Diplomphysiker U. Sailer vom Strahleninstitut.

Für seine Anregungen bei der praktischen Durchführung der Versuche danke ich Herrn Dr. med. R. Wahl.

Mein Dank gilt auch Frl. S. Hahn für die Reinschrift des Textes.

Am 8. Februar 1953 wurde ich, Joachim Markus Hinderer, als Sohn des Raumausstattermeisters Gotthilf Friedrich Hinderer und der Kontoristin Hildegard Hinderer, geb. Gehweiler in Schorndorf/Württemberg geboren.
Nach vierjähriger Grundschulausbildung, die ich im Frühjahr 1960 in Schorndorf begann, wechselte ich 1964 an das Max-Planck-Gymnasium in Schorndorf über, an dem ich am 14. Juni 1972 die ordentliche Reifeprüfung mit Auszeichnung ablegte.
Zum Wintersemester 1972/73 konnte ich an der Universität Ulm das Medizinstudium aufnehmen und legte dort 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.
Danach wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort legte ich 1975 den ersten Abschnitt und 1978 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.
Vom 17. April 1978 bis 24. März 1979 absolvierte ich an den Städtischen Krankenanstalten in Esslingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, meine klinisch-praktische Ausbildung in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Radiologie.
Den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung legte ich am 18. und 19. April 1979 und den mündlichen Teil am 27. April 1979 ab.
Seit 3. September 1979 leiste ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt in Mayen/Eifel ab.